

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти

О.М. Біловол
О.М. Ковальова
С.С. Попова
О.Б. Тверетінов

ОЖИРІННЯ

В ПРАКТИЦІ КАРДІОЛОГА ТА ЕНДОКРИНОЛОГА

Тернопіль
ТДМУ
“Укрмедкнига”
2009

УДК 616-056.52

ББК 54.152.021

О 45

Рецензенти:

Митченко О.І. – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України;

Маньковський Б.М. – доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин

Затверджено на засіданні вченої ради Харківського національного медичного університету (протокол № 9 від 18.09.08)

Затверджено ЦМК з вищої медичної освіти (протокол № 1 від 16.12.08)

Біловол О.М. та ін.

О 45 **Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога.** – Тернопіль:

ТДМУ, 2009. – 620 с.

ISBN 978-966-673-132-9

У монографії представлено комплексний підхід до проблеми ожиріння з позицій ендокринології і кардіології. Зроблено опис біологічно активних речовин, дисбаланс яких призводить не тільки до розвитку ожиріння, але і до формування серцево-судинних ускладнень. Проаналізовано різні класифікації ожиріння та його диференціально-діагностичні аспекти. При розгляді ожиріння як компонента метаболічного синдрому узагальнено сучасні поняття про концепцію стабільних стійких поєднань порушень обміну вуглеводів, ліпідів, кардіальної патології з формуванням кардіометаболічного ризику. Систематизовано відомості про спадкові й уроджені синдроми, що супроводжуються ожирінням. У власних дослідженнях, присвячених синдрому полікістозних яєчників, описано фенотипічні маркери генетичних ендокринопатій. Узагальнено принципи лікування хворих з ожирінням, підсумовано дані про вплив зниження маси тіла на ризик розвитку і клінічні прояви серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2 типу.

Видання призначене для терапевтів, кардіологів, ендокринологів, сімейних лікарів.

УДК 616-056.52

ББК 54.152.021

© О.М. Біловол та ін., 2009

ISBN 978-966-673-132-9

© ТДМУ, “Укрмедкнига”, 2009

ЗМІСТ

ВСТУП	6
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
<i>РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРІННЯ (Біловол О.М., Тверетінов О.Б.)</i>	15
1.1. Гіпотеза енергетичного дисбалансу	15
1.2. Механізми порушення харчової поведінки	25
1.3. Ожиріння і запалення	37
<i>РОЗДІЛ 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ОЖИРІННЯ І ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО- ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ (Попова С.С.)</i>	75
<i>РОЗДІЛ 3. ОЖИРІННЯ ЯК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ (Ковальова О.М.)</i>	121
3.1. Концепція метаболічного синдрому	121
3.2. Епідеміологія ожиріння	133
3.3. Методи виявлення надмірної маси тіла	138
<i>РОЗДІЛ 4. ПОРУШЕННЯ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ОЖИРІННЯМ (Попова С.С.)</i>	155
4.1. Патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи	155
4.2. Гіперінсулінізм	166
4.2.1. Короткий нарис фізіології	166
4.2.2. Клінічні варіанти гіпоглікемії	169
4.2.3. Інсулінорезистентність і гіперінсулінізм	175
4.3. Гіперкортицизм	183
4.3.1. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система: короткі анатомо-фізіологічні дані	183
4.3.2. Патогенетичний зв'язок ожиріння з надлишком кортикостероїдів	185
4.3.3. Клінічні варіанти ендогенного гіперкортицизму	192
4.3.4. Медикаментозний гіперкортицизм	207
4.4. Дисфункція жіночих статевих залоз	211
4.4.1. Короткий нарис фізіології	211
4.4.2. Жіночі статеві гормони і метаболічні порушення	213
4.4.3. Клінічні варіанти дисбалансу статевих гормонів у жінок, що супроводжуються надлишком маси тіла	220
4.5. Чоловічий гіпогонадизм	234
4.5.1. Гормони чоловічих статевих залоз	234
4.5.2. Дефіцит андрогенів і ожиріння	235

4.5.3. Патогенетичні аспекти чоловічого гіпогонадізму. Пубертатні форми патології	239
4.5.4. Віковий дефіцит андрогенів	244
4.6. Гіперпролактинемія	249
4.7. Гіпотиреоз	254
4.8. Недостатність гормону росту	266
4.8.1. Соматотропний гормон: короткий нарис фізіології і патофізіології	266
4.8.2. Клінічні аспекти проблеми	269
4.9. Інші варіанти ендокринної патології	273
4.10. Поширеність ендокринопатій з ожирінням	276
РОЗДІЛ 5. ОЖИРІННЯ І КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК (Ковальова О.М., Тверетінов О.Б.)	
5.1. Серцево-судинна патологія у хворих з ожирінням	300
5.2. Ожиріння і артеріальна гіпертензія	301
5.3. Ожиріння і атерогенний потенціал	304
5.4. Ожиріння і цукровий діабет	310
5.5. Абдомінальне ожиріння як агресивний метаболічний чинник	313
5.6. Механізми формування метаболічної дисфункції при ожирінні	319
РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ (Біловол О.М.)	
6.1. Дієтотерапія	348
6.2. Модифікація стилю життя	360
6.3. Фізична активність	363
6.4. Фармакотерапія	368
6.5. Хірургічні методи	386
6.6. Клінічні ефекти зниження маси тіла	387
РОЗДІЛ 7. КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ (Ковальова О.М.)	
7.1. Діуретики	422
7.2. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	431
7.3. Антагоністи рецепторів ангіотензину II	444
7.4. Бета-адреноблокатори	455
7.5. Антагоністи кальцію	473
7.6. Альфа-адреноблокатори	475
7.7. Антигіпертензивні препарати центральної дії	476

РОЗДІЛ 8. СПАДКОВІ Й УРОДЖЕНІ СИНДРОМИ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ОЖИРІННЯМ (Попова С.С.)	501
8.1. Синдроми з гіпогонадізмом	502
8.2. Синдроми з гіперкортицизмом	520
8.3. Синдроми з гіпоглікемією	528
8.4. Синдроми з цукровим діабетом	531
8.5. Синдроми із затримкою росту	533
8.6. Синдроми з надмірним зростом	536
8.7. Синдроми з різноманітною клінічною симптоматикою	539
8.8. Ліпоматози	545
РОЗДІЛ 9. ОЖИРІННЯ І ПОЛІКІСТОЗ ЯЄЧНИКІВ (Попова С.С.)	553
9.1. Загальні положення	553
9.2. Інсулінорезистентність і гіперандрогенія: причинно-наслідкові зв'язки	557
9.3. Полікістоз яєчників і серцево-судинна патологія	569
9.4. Полікістоз яєчників: синдром або один з проявів синдрому (метаболічного)?	573
9.5. Ендокринопатії, виділені серед хворих з полікістозом яєчників і ожирінням (власні дослідження)	583
9.5.1. Клініко-гормональні характеристики	583
9.5.2. Оцінка з позицій належності до метаболічного синдрому	593
9.5.3. Принципи консервативної терапії хворих з вторинним полікістозом яєчників і ожирінням	596
9.5.4. Опис випадків	601

ВСТУП

На сьогодні існують численні епідеміологічні, клінічні і експериментальні дані, які свідчать про несприятливі наслідки для здоров'я ускладнень, обумовлених надмірною масою тіла. У останні десятиліття наші знання з цього питання значно збагатилися. Виявилось, що ожирінням – це інтегральний метаболічний показник, що асоціюється з дисрегуляторними процесами. У медичній літературі з'явився термін «метаболічний синдром», що об'єднує різні компоненти, які є лабільними величинами. Запропоновані різні складові, які включені в існуючі класифікації і мають стандартні діагностичні критерії, що нерідко піддаються перегляду. Більш того, до класичних компонентів метаболічного синдрому таких, як ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, в наступні роки були додані інші критерії і перелік їх продовжує збільшуватися, включаючи мікроальбумінурію, порушення фібринолізу і коагуляції, тромботичні стани, імунозапальний процес, дисфункцію ендотелію. Вельми примітно, що згідно з класифікацією американської асоціації клінічних ендокринологів, повноправним варіантом метаболічного синдрому є синдром полікістозних яєчників. Сам факт включення гінекологічної патології в симптомокомплекс свідчить про визнання ролі нейроендокринних і метаболічних порушень в його походженні і трансформації вузькоспецифічної проблеми в загальномедичну.

Той факт, що уявлення про метаболічний синдром постійно зазнають зміни і доповнюються новими патологічними станами, відображає той стан діагностичної невизначеності, який обумовлює неадекватні підходи до лікувальної тактики.

Незважаючи на те, що в історичному аспекті змінювалися наші уявлення про загальні поняття і компоненти метаболічного синдрому, незмінним його компонентом є ожиріння, що підкреслює пріоритетну роль цього стану для багатьох ділянок медицини. Саме ожиріння вважається сполучною ланкою між різними захворюю-

ваннями, які входять до компетенції кардіологів, нефрологів, пульмонологів, гастроентерологів, ендокринологів, акушерів-гінекологів, хірургів та інших фахівців.

У літературі детально висвітлена клінічна і соціальна значущість ожиріння як пускового механізму і обтяжливого чинника кардіологічних і цереброваскулярних захворювань, що призводять до високої смертності: атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, інсульту. Досить добре вивчено явище інсулінорезистентності, яке разом з компенсаторною гіперінсулінемією, відіграє роль тригера в патогенезі артеріальної гіпертензії, симпатичної гіперактивації, стимуляції чинників клітинного росту в судинній стінці і міокарді, механізмах розвитку ендокринопатій, насамперед, цукрового діабету II типу.

На сучасному етапі досягнуті значні успіхи в розумінні патогенезу ожиріння. Відкриті нові біологічно активні речовини, порушення продукції яких призводить до збільшення маси тіла і різних метаболічних розладів. Системні і локальні ефекти лептину, адипонектину, греліну, їх взаємодія з регуляторними центрами харчової поведінки знаходяться в центрі уваги наукових розробок і вимагають детального дослідження ієрархічних супідрядностей. Проте слід зазначити, що до цих пір існує багато «білих плям» в інтерпретації механізмів порушення енергетичного балансу, клінічної і соціальної значущості ожиріння і його ускладнень, особливостей лікування з диференційованим підходом на основі обліку етіологічних джерел і патофізіологічних проявів.

Незважаючи на запропоновані раніше варіанти, в даний час відсутня єдина класифікація ожиріння, що викликає значні труднощі диференціальної діагностики окремих його клінічних форм.

В інтерпретації взаємозв'язку ожиріння і метаболічного синдрому з первинною ендокринною патологією до цих пір існує багато невіршених питань. У практичній діяльності лікар зазвичай констатує у хворого факт ожиріння, не приділяючи належної уваги пошукам його походження. Необхідно пам'ятати, що наявність ожиріння – це симптом конкретного захворювання, що має різні етіологічні передумови і механізми розвитку, серед яких значне місце займає природжена і спадкова патологія як патогенетична основа ожиріння. В зв'язку з цим цілком логічним є звернення до ендокринної патології, що пояснює об'єднання в справжньому

представленні проблем, що знаходяться в компетенції кардіологів і ендокринологів. Вагоме тому підтвердження – величезна кількість досліджень, присвячених інсулінорезистентності, які представлені на сторінках видань кардіологічного профілю.

Кластер серцево-судинних і метаболічних порушень знайшов логічне підтвердження в появі терміну “кардіометаболічний синдром”, тим самим знаменуючи нерозривний взаємний вплив компонентів метаболічного синдрому на формування атерогенезу, ремоделювання серця і судин, розвиток фатальних і нефатальних кардіальних подій, судинних катастроф. Ці положення досить добре висвітлені в науковій літературі, проте не знайшли належного відображення в клінічній практиці як терапевтів, так і ендокринологів. Можна констатувати також і відсутність у лікарів практичної охорони здоров’я достатніх навиків в діагностиці природженої і спадкової патології, взагалі, і синдромів, що супроводжуються ожирінням, зокрема. Це, перш за все, пов’язано з тим, що методика обстеження хворих, загальноприйнята в практиці медико-генетичного консультування, як правило, не використовується іншими фахівцями. Крім того, генетичні синдроми описані в основному в довідкових посібниках з клінічної генетики, а у виданнях, розрахованих на ендокринологів, кардіологів і лікарів інших спеціальностей, вони представлені вельми обмежено.

Особливі труднощі виникають при верифікації такого стану, як синдром полікістозних яєчників, який може бути проявом найрізноманітніших захворювань. Хоча ця патологія знаходиться у віданні акушерів-гінекологів і вирішальне діагностичне слово належить саме цим фахівцям, додатковий симптомокомплекс, що супроводжує цей стан у вигляді ожиріння, генетичних стигм дизморфізму, а також акушерський анамнез вже на першому етапі обстеження пацієнтки допоможе правильно встановити попередній діагноз, розширити спектр діагностичних заходів і забезпечити консультацію ендокринолога.

Синдром полікістозних яєчників розглядається як варіант метаболічного синдрому і характеризується агрегацією кардіальних порушень – артеріальної гіпертензії, кардіоміопатії, ранньої клінічної маніфестації атеросклерозу. Отже, ця патологія повинна знаходитися також в компетенції кардіологів.

Медичні несприятливі наслідки ожиріння, безумовно, диктують необхідність індивідуальної корекції цієї патології, базуючись

на етіології і патогенезі дисфункції енергетичного гомеостазу і жирового обміну. Відповідно до рекомендацій міжнародних і вітчизняних експертів стратегія лікування ожиріння повинна бути комплексною, такою, що включає модифікацію стилю життя, фармакотерапію і хірургічні методи, хоча існують дискусійні питання відносно вибору лікарського препарату, тривалості і оцінки ефективності лікування, особливостей специфічної терапії при різній ендокринній патології, особливо у хворих з синдромом полікістозних яєчників. Найменш вивченою є проблема лікування ожиріння, що асоціюється з артеріальною гіпертензією.

Неоднозначність наукових поглядів на проблему ожиріння з позицій механізмів розвитку прогностичної значущості біомаркерів дисфункції жирового метаболізму, систематизації діагностичних критеріїв, походження клінічної симптоматики, і найістотніше для практичної медицини – необхідність грамотного вибору самостійної нозологічної форми і захворювання, провідним симптомом якого є ожиріння, що вимагає патогенетично обґрунтованого лікування, послужили передумовами для написання даної монографії.

Автори з позицій кардіології і репродуктивної ендокринології представили ожиріння як комплексну проблему, що визначає стан здоров'я населення, предиктори розвитку ускладнень. Показали сучасне трактування енергетичного балансу з участю регуляторних центрів нервової системи, гормонів і різних сигнальних систем. Дали опис біологічно активних речовин, дисбаланс яких приводить не тільки до порушення харчової поведінки, але і до розвитку серцево-судинних ускладнень. Перспективним напрямом є оцінка взаємозв'язку системного запалення і патобіології ожиріння, що визначає не тільки компоненти метаболічного синдрому, але і серцево-судинний ризик. Безперечний інтерес для лікарів складає розділ, присвячений класифікації і диференціально-діагностичним аспектам ожиріння. Розглядаючи цей стан як компонент метаболічного синдрому, автори описують методи виявлення надмірної маси тіла, типи розподілу жирової тканини, критерії ожиріння відповідно до міжнародних стандартів.

Відзначивши факт відсутності єдиної класифікації ожиріння і значні труднощі при діагностиці його окремих клінічних форм, автори зробили акцент на ролі ендокринопатій у формуванні над-

мірної маси тіла. Ендокринним захворюванням як етіологічним чинникам ожиріння потрібно приділяти більше уваги, ніж це прийнято, особливо коли мова йде про метаболічний синдром. При такому підході стає можливим вихід на диференційоване лікування. Доцільність профілактичних заходів і лікування ожиріння обумовлена медичними наслідками, що характеризуються значним збільшенням частоти артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету II типу та інших захворювань у цих пацієнтів, що представлено в розділі наукового видання. Викликає увагу розгляд такого питання, як потенційна кардіометаболічна агресивність абдомінального ожиріння і механізми формування метаболічної дисфункції при ожирінні.

Систематизовані відомості про спадкові і природжені синдроми, що супроводжуються ожирінням, які часто не діагностуються через: а) недостатню інформованість лікарів про їх симптоматику; б) незнання методики, загальноприйнятої в прикладній генетиці, тобто соматогенетичним дослідженням із синдромологічним аналізом.

Доцільність широкого впровадження генетичного діагностичного підходу, яким є соматогенетичне дослідження з синдромологічним аналізом, на наш погляд, достатньо аргументовано і підтверджено результатами його використання в дослідженнях, присвячених захворюванням з ожирінням у поєднанні з полікістозом яєчників. Верифікація цих захворювань достатньо складна у зв'язку із спільністю як характеру репродуктивних порушень, так і клінічної симптоматики. Різні за патогенезом ендокринні захворювання, що супроводжуються полікістозом яєчників, загальноприйнято об'єднувати в єдину нозологічну форму, відому як синдром полікістозних яєчників. Останній в даний час розглядається як варіант метаболічного синдрому, що пояснює його появу на сторінках даного видання.

У власних дослідженнях, присвячених синдрому полікістозних яєчників, особливе значення має те, що генетичний підхід забезпечив виявлення фенотипічних маркерів природжених і спадкових ендокринопатій, які дозволяють їх діагностувати задовго до формування маніфестних проявів. Даний факт важко переоцінити, оскільки мова йде про можливість попередження формування виражених проявів патології. Екстраполірувати дані положення

на метаболічний синдром цілком можливо, оскільки синдром полікістозних яєчників в даний час розглядається як варіант (а не компонент) метаболічного синдрому у жінок репродуктивного віку.

Власні дослідження спрямовані не стільки на вирішення проблеми синдрому полікістозних яєчників, як на те, щоб переконати ендокринологів, кардіологів і інших фахівців в доцільності використання вказаного генетичного діагностичного підходу. Адже саме такий підхід забезпечив виділення різних за патогенезом ендокринопатій з полікістозом яєчників, які, будучи віднесеними до єдиної нозологічної форми (синдрому полікістозних яєчників), представляють аморфну масу або суміш різних захворювань.

Узагальнено принципи лікування хворих з ожирінням з включенням таких етапів, як дієтотерапія, адекватна фізична активність, застосування медикаментозних засобів, зокрема останньої генерації і патогенично обґрунтованих в майбутньому. Підсумовані наявні літературні дані про вплив зниження маси тіла на рівень артеріального тиску; частоту інфаркту міокарда, інсульту, ризик виникнення нових випадків цукрового діабету II типу. З клінічної точки зору, важливими є дані про вибір антигіпертензивного препарату для лікування хворих з ожирінням та підвищеним артеріальним тиском, що базується на принципах доказової медицини і рекомендаціях міжнародних медичних організацій.

Отже, представлені в даному науковому виданні ідеї можуть бути сформульовані таким чином. Ожиріння в більшості випадків є симптомом самостійних нозологічних форм патології, що розрізняються за етіологією і патогенезом, серед яких генетичні чинники нерідко мають першорядне значення.

Із сучасних позицій це означає всесторонній аналіз не окремого симптому, а всього комплексу проявів захворювання, що піднімає діагностичний процес на вищій рівень. Кардіологи займаються хворими з ожирінням на стадії метаболічних порушень, що клінічно маніфестують, тому знання про ендокринну патологію як причину ожиріння потрібні цим фахівцям, як і сімейним лікарям. Саме лікарі загальної практики не тільки надають допомогу хворому, але і спілкуються з членами його сім'ї, що може забезпечити ранню діагностику спадкової і природженої патології та запобігти розвитку її клінічних проявів. Соматогенетична діагностика значно підвищує якість надання медичної допомоги і тим

самим запобігає появі багатьох ускладнень захворювання, що має важливе медико-соціальне значення. З іншого боку, ендокринологам, що займаються хворими з ожирінням, необхідне поглиблення знань із кардіології. Результатом цих тверджень є логічно обґрунтований створений в монографії симбіоз кардіології та ендокринології.

Представлені в монографії дані не тільки орієнтують лікарів практичної охорони здоров'я на пошук причин, конкретних випадків ожиріння, але і визначають перспективні напрями подальших досліджень у цій сфері.

Автори книги з вдячністю сприймуть побажання і критичні зауваження.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

17 КС – 17-кетостероїди
17 ОКС – 17-оксикортикостероїди
АГ – артеріальна гіпертензія
АКТГ – адренкортикотропний гормон
АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент
АТ – артеріальний тиск
ВГКНЗ – вузликова гіперплазія кори надниркових залоз
ВПКЯ – вторинний полікістоз яєчників
ГАМК-γ – гамма-аміномасляна кислота
ГГМС – генералізована гіпермобільність суглобів
ГЛЮТ-2 – глюкозний транспортер 2 типу
ГНРГ – гонадотропін-релізінг-гормон або гонадоліберин
ГСД – гідрокортикостероїддегідрогеназа
ГСПП – гіпоталамічний синдром пубертатного періоду
ГТТ – глюкозо-толерантний тест
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДГА – дегідроепіандростерон
ДГА-С – дегідроепіандростерон-сульфату
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація
ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація
ЕОГС – ендокринно-обмінний гіпоталамічний синдром
ЗОР – загальна оксидантна реактивність
ІАП – інгібітор активатора плазміногена
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту
ІЛ – інтерлейкін
ІМТ – індекс маси тіла
ІРІ – імунореактивний інсулін
ІФР – інсуліноподібний фактор росту
ІХС – ішемічна хвороба серця
КРГ – кортикотропін-релізінг-гормон
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛГГНС – лімбіко-гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
МАР – малі аномалії розвитку

МЕН – множинні ендокринні неоплазії
ММАР – множинні малі аномалії розвитку
МСТ – меланоцитостимулювальний гормон
НЕГС – нейроендокринний гіпоталамічний синдром
ОС – окружність стегон
ОТ – окружність талії
ПКЯ – полікістоз яєчників
ПРЛ – пролактин
ПЮД – пубертатно-юнацький диспітуїтаризм
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС – ренін-ангіотензинова система
САС – симпатoadреналова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СГКНКП – симпатокomплекс гіперкортицизму з нейрокутанеальними проявами
СММС – синдром Морганьї-Мореля-Стюарта
СНДРС – симптомокомплекс з недиференційованим дизрафічним статусом
СПГГ – синдром первинного гіперпролактинемічного гіпогонадізму
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
СРБ – С-реактивний білок
СТГ – соматотропний гормон (гормон росту)
СТГ-РГ – соматотропін-релізинг-гормон
СШЛ – синдром Штейна-Левенталя
ТЕЗГ – тестостерон-естрадіол-зв'язувальний глобулін
ТРГ – тиреотропін-релізинг-гормон
ТСГ – тиреоїдостимулювальний гормон
ТТГ – тиреотропний гормон
УВР – уроджені вади розвитку
УДКНЗ – уроджена дисфункція кори надниркових залоз
ФНО-α – фактор некрозу пухлин альфа
ФСГ – фолікулостимулювальний гормон
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД – цукровий діабет

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРІННЯ

1.1. Гіпотеза енергетичного дисбалансу

В процесі еволюції живих істот виробилися регуляторні механізми, спрямовані на довготривалу підтримку стабільної адекватної маси тіла. Формула енергетичного балансу ґрунтується на відповідності енергії, що поступає і витрачається.

Енергія, що поступає, забезпечується основними живильними компонентами. Загальні енерговитрати складаються з трьох компонентів: основного обміну, що відповідає витратам енергії для підтримки основних фізіологічних функцій в стандартних умовах; постпрандіального термогенезу, обумовленого специфічною динамічною дією їжі; фізичної активності, що визначає і варіює витрату енергії.

Підтримка нормальної маси тіла багато в чому залежить від балансу анаболічних і катаболічних механізмів, які виробилися в процесі еволюції і мають адаптивну суть, направлену на створення і підтримку достатнього енергетичного депо у разі посиленої витрати енергії або голоду, до моменту поповнення необхідних запасів енергії.

Переважаання процесів анаболізму призводить до збільшення споживання харчових продуктів і зниження витрати енергії, при переважанні катаболічних процесів виникає протилежна ситуація.

Зміна маси тіла проходить в результаті порушення споживання або витрати енергії і/або порушення здатності акумулювати енергію (табл. 1.1).

Для пояснення природи ожиріння було запропоновано досить велику кількість гіпотез, багато з яких не втратили

Таблиця 1.1

Механізми зміни маси тіла

Маса тіла	
збільшення	зменшення
Збільшення споживання їжі	Зниження споживання їжі
Зниження витрати енергії	Збільшення витрати енергії
Порушення процесів акумуляції енергії	Порушення процесів акумуляції енергії

своєї актуальності на сьогодні. Виникали гіпотези про ожиріння як про складне поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання, які суперечили з тим очевидним фактом, що в основі захворювання лежить загалом абсолютно фізіологічне явище, а саме, здатність жирової тканини накопичувати жир.

Згідно з гіпотезою про енергетичний дисбаланс, ожиріння розвивається при переважанні енергії споживання над енергією витрати. Дана ситуація може розвиватися як при надмірному споживанні їжі, так і при малорухливому способі життя. Логічним підтвердженням цієї схеми є загальновідомі факти – при збільшенні споживання їжі маса тіла людини наростає, а при відмові від їжі – зменшується. Іншими словами, маса тіла залежить від харчової поведінки, а розвиток ожиріння визначається більшим, ніж необхідно для організму, споживанням їжі.

Формування надлишку маси тіла може починатися в будь-якому віці, коли людина отримує необмежений доступ до смачної і висококалорійної їжі. Деякі чинники перинатального і раннього грудного періодів можуть накласти відбиток на формування морфологічних параметрів жирової тканини. Існує причинно-наслідкова залежність між ожирінням дорослого і його харчуванням в ранньому віці. Так, маса тіла дітей після пологів тісно корелює з подальшим ожирінням в зрілому віці [1].

Наростання частоти ожиріння пов'язують з тенденцією, що все більш розповсюджується, до відмови від грудного вигодовування дітей [2]. Передбачається, що діти, вигодовані мо-

локом матері, мають більшу здатність регулювати енергетичний баланс, ніж ті, що знаходилися на штучному вигодовуванні.

Переїдання багато в чому залежить від соціальних, економічних та інших чинників, які визначають спосіб життя, тобто ставлення людей до процесу їди і фізичної активності, а також їх уявлення про ідеальну масу тіла і красу фігури. Сімейні форми ожиріння відображають роль генетичних чинників, проте нерідко цей зв'язок виявляється не уродженим, а набутим. Положення про те, що у огрядних батьків частіше бувають огрядні діти, однаковою мірою належить як до рідних, так і прийомних дітей [3]. Виявлена кореляція між масою тіла людини і рівнем її освіти [4]. Як правило, ожиріння менше поширене серед освічених і більше – серед найменш освічених людей.

В процесі еволюції виробилася система, що контролює постійність маси тіла, вона отримала назву ліпостат (масостат). Домінуюча роль в регуляції ліпостатичного гомеостазу належить структурам мозку, які чутливі до ендокринних сигналів, що забезпечують постійність запасів жиру [5].

Харчова поведінка регулюється командами, що ідуть з харчового центру – сукупності ядер, розташованих на різних рівнях центральної нервової системи. Центральною контролюючою ланкою в системі ліпостату служить гіпоталамус. Центр голоду (апетиту) локалізований у вентролатеральних, а центр насичення – у вентромедіальних ядрах гіпоталамуса. Емоційно-поведінкові аспекти їди регулюються центрами, розташованими в кортикальній частині лімбічної системи, а також в мигдалині.

Взаємозв'язок між мозком і регуляцією маси тіла був вперше представлений у вигляді гіпотези на основі спостереження, що пухлина в основі мозку викликала гіперфагію, прожерливість, виражене ожиріння, гіпогонадизм та інші гормональні порушення [6].

Так званий адипозо-генітальний синдром спочатку пов'язували з гормональною недостатністю статевих залоз, проте

пізніші дослідження підтвердили порушення на рівні гіпоталамуса. Руйнування вентромедіальної ділянки гіпоталамуса призводило до гіперфагії і смертельного ожиріння, тоді як руйнування латеральної ділянки перешкоджало спонтанному споживанню їжі, призводячи до смерті від голодування [6, 7].

Ці спостереження створили базу для формування поняття про «подвійну центральну» модель регуляції споживання їжі. Було висловлено припущення про те, що центр насичення знаходиться у вентромедіальній ділянці гіпоталамуса, а центр потреби в їжі у вентролатеральній ділянці гіпоталамуса. Більш того, ідея про дискретні ділянки мозку, що визначають масу тіла, виглядає дещо суперечливою, оскільки прицільне руйнування ядер гіпоталамуса не приводило до аналогічного вищеописаного фенотипу [6]. Проте ці класичні експерименти демонстрували важливу роль мозку в регуляції гомеостазу енергії.

У регуляції харчової поведінки, окрім гіпоталамічних ядер, беруть участь й інші відділи центральної нервової системи. Практично у всіх вищерозміщених відділах середнього мозку, а також в корі виявлені зони, при руйнуванні або стимуляції яких виникають зміни харчової поведінки. Сказане дозволяє зробити висновок, що харчовий центр, як такий, це сукупність ядер, розташованих на різних рівнях центральної нервової системи.

Участь центральної нервової системи в розвитку ожиріння може не вичерпуватися тільки впливом нервових структур на харчову поведінку. Доведено, що ядра вентромедіального гіпоталамуса беруть участь і в регуляції термогенезу. Ця участь підтверджується і експериментами, коли після руйнування ядер гіпоталамуса маса тіла експериментальних тварин збільшувалася навіть в тому випадку, якщо вони утримувалися на раціонах з пониженою калорійністю, а застосування дієти з низьким вмістом білка, яка сама по собі стимулює термогенез, стримувало збільшення маси у цих тварин.

Гіпотеза, що розглядає ожиріння як порушення балансу енергії, виглядає достатньо логічною. Тому не випадково, що

стан витрати енергії у огрядних хворих вивчався всебічно. У достатньо великій кількості робіт показано, що витрата енергії у спокої у хворих з ожирінням не менша, а, навпаки, більша, ніж у осіб з нормальною масою [8, 9, 10]. За даними ряду досліджень, у хворих з ожирінням порівняно з контролем підвищена і загальна витрата енергії [11, 12, 13].

Що стосується постпрандіального термогенезу, то, за даними ряду авторів, у хворих з ожирінням він достовірно нижчий, ніж в контролі [8, 11, 14]. Це порушення певним чином пов'язане із зміною реакції симпатoadреналової системи на харчові подразники. Так, за деякими даними, рівень норадреналіну у відповідь на їду у хворих з ожирінням хоча і збільшувався, але значно менше, ніж у осіб з нормальною масою [8]. У дослідженні J. Salas-Salvado et al. [15] у хворих з ожирінням порівняно з контролем виявлено зменшення утворення тепла як після навантаження глюкозою, так і після фізичного навантаження. Це дозволяє зробити висновок, що у хворих з ожирінням страждає не тільки постпрандіальний термогенез, але і термогенез, пов'язаний з фізичною діяльністю.

Грунтуючись на даних, розглянутих вище, можна стверджувати, що у пацієнтів з ожирінням порушена структура витрати енергії. Разом з тим, немає жодного переконливого дослідження, яке демонструє, що огрядні люди витрачають значно менше енергії, ніж худі [10, 13].

Як мозок може моніторувати запаси жирової тканини, яка розподілена по всьому організму?

Ще G.C. Kennedy в 1953 році припустив, що енергетичний баланс зберігається завдяки тому, що мозок контролює депо жиру в організмі так, щоб калорії споживання і витрачання забезпечували підтримку депонування енергії у вигляді жиру в певних пропорціях [16]. Це пояснюється тим, що мозок чутливий до рівня ендокринних сигналів, які пропорційні запасам жиру і вуглеводів [6].

Останніми роками значний прогрес був досягнутий в розумінні молекулярних і фізіологічних процесів, які регулюють енергетичний гомеостаз. Проте залишається не до кінця

з'ясованим, як різні сигнальні системи інтегрують свої команди в регуляторних центрах.

На додаток до цього, роль і значення периферичної дії багатьох гормонів у здорових осіб і у хворих з ожирінням вимагають подальшого вивчення. Більш того, останні десятиліття ознаменувалися відкриттям цілого ряду біологічно активних речовин, що походять з жирової тканини і вносять істотний вклад не тільки у регуляцію енергетичного обміну, але і в розвиток артеріальної гіпертензії і серцево-судинних ускладнень. Дисбаланс цих систем є фундаментом для розвитку патології вуглеводного і жирового метаболізму.

Найбільш відомим гормоном «жиру» є інсулін, що має в мозку специфічні рецептори, які асоціюються з контролем маси тіла [17, 18].

В стані ситості вентромедіальні ядра гіпоталамуса активні і створюють стримувальну імпульсацію на його латеральну ділянку – харчова поведінка пригнічена. При голоді, а також на тлі ін'єкції інсуліну, стримувальна імпульсація з вентромедіального ядра припиняється, латеральна ділянка стає активною і споживання їжі стимулюється. Передача стримувальних імпульсів з вентромедіального гіпоталамуса в латеральну ділянку здійснюється по нервових шляхах. При порушенні цілісності цих шляхів в експерименті харчова поведінка посилюється – розвивається гіперфагія.

Вважають, що клітини вентромедіальних ядер гіпоталамуса безпосередньо реагують на рівень глюкози в крові і якщо цей рівень достатній, то гальмуючий вплив на латеральну ділянку присутній. Якщо рівень глюкози знижується, що буває при голодуванні або при ін'єкції інсуліну, то гальмуючий вплив знімається, латеральна ділянка активується і виникає стимул до їди. Транспорт глюкози в нервові клітини вентромедіальних ядер гіпоталамуса є інсулінозалежним. Іншими словами, на рівні вентромедіальних ядер контролюється не стільки концентрація глюкози, скільки її метаболічна доступність [19].

Встановлено, що відчуття голоду виникає при зменшенні вмісту глюкози в крові і в спинномозковій рідині, а також гліко-

гену в печінці. Рецепція цього стану здійснюється з участю аферентних волокон вагуса і «харчових» ядер гіпоталамуса. При відновленні під час їди звичайного вмісту глюкози настає насичення, і споживання їжі припиняється. З цього слідує, що організм досить жорстко контролює споживання вуглеводів і їх баланс. Обумовлено це, швидше за все, малою ємкістю депо глікогену. Трохи інакше виглядає ситуація із споживанням жиру. Згідно з даними ряду досліджень, збільшення кількості жиру в їжі не приводить до адекватного зменшення споживання інших продуктів і робить загальне харчування калорійнішим. Великі резервні можливості жирових депо, на відміну від вуглеводів, призводить до того, що накопичення жиру в організмі може досягати декількох десятків кілограмів.

До гормонів і медіаторів нервової системи, що впливають на апетит і масу тіла, належать також катехоламіни, серотонін, естроген, тиреоїдний гормон, ангіотензиноген. Встановлено, що при підвищенні активності катехоламінів в центральній нервовій системі харчова поведінка змінюється. На цьому принципі побудовано застосування анорексигенних препаратів, агоністів катехоламінів. Показано, що при підвищенні їх рівня в гіпоталамічних структурах виникає відчуття ситості і апетит знижується, а при зменшенні – навпаки, підвищується. Встановлено, що найбільш виразне підвищення рівня серотоніну спостерігається після вживання їжі, багатой на вуглеводи або білки і пов'язано це з особливостями обміну і проходження через гематоенцефалічний бар'єр попередника серотоніну – амінокислоти триптофану.

У патогенезі ожиріння значне місце відводиться дисбалансу харчових продуктів різної енергетичної цінності.

Завершуючи аналіз концепції енергетичного дисбалансу як можливої причини ожиріння, вкажемо, що, незважаючи на свою логічність, вона має ряд досить серйозних суперечностей.

Енергетичний ефект (різниця між витраченою і отриманою енергією) розщеплювання вуглеводів вищий, ніж такий від розщеплювання жирів, а утилізація жиру безпосередньо з їжі простіша і в енергетичному плані вигідніша, ніж форму-

вання жиру з вуглеводів [20]. Іншими словами, при достатньому надходженні цих субстратів в організм, останній при окисленні віддає перевагу вуглеводам, а при утилізації – жирам.

Встановлено, що хоча взаємоперехід жирів і вуглеводів річ можлива, проте в організмі він мало виражений, тобто метаболізм кожного з цих нутрієнтів відносно автономний. Це підтверджується даними, згідно з якими, у людини джерелом накопичення жиру в депо служить в основному дієтичний жир, а не вуглеводи, що поступають з їжею [20, 21, 22]. Синтез жирів *de novo* з вуглеводів можливий тільки при їх одномоментному і масивному (близько 500 г) надходженні в організм [23]. У достатньо великій кількості робіт принципово показано, що збільшення частки жиру в їжі приводить швидше до збільшення його накопичення, ніж до підвищення окислення жирних кислот. Ємкість депо вуглеводів в організмі лімітована і складає близько 70 г в печінці і 120 г в м'язах. Зважаючи на обмежену можливість депонування вуглеводів, організм досить жорстко контролює їх баланс. Баланс вуглеводів підтримується, з одного боку, їх переважним окисленням, а з іншого – регуляцією їх споживання. Споживання вуглеводів на сьогодні більшою мірою залежить від кількості вуглеводів, спожитих напередодні, ніж від інших причин. Як вважають, істотну роль у формуванні апетиту і в регуляції споживання вуглеводів грає рівень глюкози в крові, а також стан депо глікогену в печінці і м'язах [24].

Депонування енергії у вигляді жиру і великі резервні можливості жирових депо – річ в еволюційному плані абсолютно необхідна. Мабуть, цим обумовлена відсутність тісного зв'язку між споживанням жиру і станом його запасів в організмі. Дійсно, як показали дослідження С.Л. Lawton et al. [25], протягом дня після жирного сніданку учасники дослідження споживали не менше, а навіть більше їжі (енергії), ніж після вуглеводного сніданку тієї ж калорійності. Цими ж авторами було показано, що якщо піддослідні і в умовах вільного доступу і вільного вибору продуктів їдять протягом дня переважно жирну їжу, калорійність їх денного раціону виявляється май-

же в два рази вищою, ніж якщо їжа їх переважно вуглеводна. Дані дослідження дозволяють зробити висновок, що регуляція споживання енергії на тлі дієти з великим вмістом жиру порушується, що, як правило, приводить до переїдання. Іншими словами, дисбаланс енергії розвивається повторно відносно дисбалансу нутрієнтів. Якщо основна маса енергії поступає у вигляді вуглеводів, то це призводить в основному до підвищення витрати енергії, тоді як переважання в їжі жирів може вести, навпаки, до збільшення накопичення тригліцеридів в жировій тканині.

Про те, що організм людини по-різному реагує на переїдання жирів або вуглеводів, говорять і дані T.J. Horton et al. [21]. Схема їх експерименту полягала в наступному. При переїданні вуглеводів спостерігалось виражене пригнічення окислення жирів, значне посилення окислення вуглеводів і підвищення загальної витрати енергії. При переїданні жирів їх окислення якщо і збільшувалося, то незначно. Причому, на думку авторів, дане збільшення було зв'язане швидше зі збільшенням вмісту жиру в організмі, ніж із збільшенням вмісту жиру в їжі. Практично не змінювалось і окислення вуглеводів. Не спостерігалось і збільшення денної витрати енергії.

Автономний характер жирового обміну підтверджується ще і тим, що вибіркоче видалення жиру з дієти не веде до адекватного збільшення споживання інших нутрієнтів і до повної енергетичної компенсації дефіциту жиру [26]. Згідно з даними C. Bolton-Smith et al. [27], індекс маси тіла (ІМТ) прямо корелює з кількістю жиру в їжі і обернено корелює з кількістю вуглеводів і, зокрема, цукру.

При прогресуванні ожиріння спостерігається збільшення здатності організму до окислення жиру. Цей феномен обумовлений тим, що збільшені адипоцити легше виділяють тригліцериди в кров, а при збільшенні їх концентрації в крові тканини починають надавати їм перевагу у виборі субстратів для окислення. Підраховано, що збільшення маси тіла на 10 кг супроводжується посиленням окислення жиру на 15–20 г в день. Посилення окислення жиру у хворих з ожирінням обері-

гає їх від подальшого наростання маси тіла, роблячи надлишок ваги стабільним навіть в умовах надмірного споживання жиру, що продовжується [8].

Як відомо, підвищення окислення жиру при ожирінні пов'язане з наростанням інсулінорезистентності жирової тканини та зі зменшенням стримуючого впливу інсуліну на процеси ліполізу. Це веде до підвищення рівня жирних кислот в крові, а останнє за закономірностями глюкозо-жирнокислотного циклу (циклу Рендла) приводить до придушення окислення глюкози і до стимуляції окислення жирних кислот. Підвищення окислення жиру при ожирінні може компенсувати його надлишок в їжі і гальмувати подальше наростання маси тіла. В зв'язку з цим ожиріння можна розглядати і як адаптацію організму до дієти з високим вмістом жиру [28].

Основна маса жиру в організмі окислюється в м'язовій тканині, точніше в повільних і швидких оксидативних волокнах, тоді як швидкі волокна гліколізу позбавлені здатності окисляти жир. При переважанні цього типу волокон в м'язах здатність до окислення ліпідів буде понижена. Можливо з цим пов'язане швидке прогресування ожиріння у спортсменів, що припинили тренування, але не змінили звичного харчування, і у представників деяких племен при переході до цивілізованого способу життя і харчування [29].

Склад м'язових волокон може змінюватися залежно від гормонального статусу. Відомо, що у жінок швидких волокон в середньому менше, ніж у чоловіків. У чоловіків, що займаються важкою фізичною працею або силовими видами спорту, швидких гліколітичних волокон відносно більше, ніж у чоловіків, які ведуть спокійний спосіб життя [29].

Окислення жиру може знижуватися при деяких ендокринних захворюваннях, зокрема, при гіпотиреозі, обумовленому недостатністю продукції гормонів щитоподібної залози – тироксину і трийодтироніну. Відомо, що ці гормони посилюють процеси ліполізу і окислення жирних кислот [30].

Зменшення окислення жиру закономірно пов'язане з віком. Встановлено, що кожна декада життя після 30 років супро-

воджується зменшенням окислення жиру приблизно на 10 г. Вважають, що з цим пов'язано почастищення випадків ожиріння в популяції осіб у віці 40–60 років. Ожиріння в цьому віці зустрічається в 3–4 рази частіше, ніж у віці 15–25 років.

Таким чином, згідно з гіпотезою про енергетичний дисбаланс, ожиріння розвивається в результаті порушення прямих і зворотних сигнальних гормональних взаємодій між жировою тканиною і гіпоталамусом, що приводить до формування патогенних харчових поведінкових і метаболічних стереотипів.

1.2. Механізми порушення харчової поведінки

Енергетичний дисбаланс може виникати в результаті порушення синтезу біологічно активних субстратів, що беруть участь в регуляції харчової поведінки та які достатньо активно і тривало вивчалися фізіологами і патофізіологами. Були виділені і описані найважливіші моноаміни і пептиди, що забезпечують баланс між відчуттям голоду і насичення. Пошук компонентів системи регуляції маси тіла і енергетичного обміну продовжується, і саме останніми роками досягнуті значні успіхи у вивченні нейроендокринних механізмів ліпостату.

Ці досягнення базувалися на припущенні про існування месенджерів, які грають важливу роль в метаболічних процесах і контролі апетиту. Була відкрита високоінтегрована гомеостатична система, що визначає кількість жирових запасів. Система балансу енергії включає тривалі аферентні сигнали з жирової тканини і β -клітин підшлункової залози, а також короткочасні, обумовлені їжею, аферентні сигнали, у тому числі інгібітори і стимулятори поглинання їжі. Ці сигнали інтегруються в структурах мозку. Еферентні сигнали регулюють апетит, витрату і розподіл енергії, рівень гормонів, стан репродуктивної сфери і росту.

Таким чином, споживання їжі регулюється взаємодією гормональних і нервових механізмів. У гіпоталамусі існують дві

протилежні нейрональні системи: одна стимулююча, інша пригноблююча апетит.

За впливом на апетит біологічно активні речовини поділяються на орексигенні і анорексигенні. До першої групи належать: норадреналін (α_2 -рецептори), нейропептид Y, β -ендорфін, соматоліберин, галанін, грелін. Зниження апетиту викликають: серотонін, дофамін, катехоламіни, вазопресин, глюкагон, лептин, тіроліберин, кортиколіберин. До добре вивчених нейромедіаторів останніми роками були додані нові, ефекти яких активно вивчаються.

Ключову роль в регуляції харчової поведінки, а отже, маси тіла відіграють різні структури гіпоталамуса, в яких розташовуються центр голоду (вентролатеральний відділ) і центр насичення (вентромедіальний відділ) [31]. У гіпоталамічні відділи надходить інформація з різних відділів мозку та інших органів. Вплив нейромедіаторів і гормонів на їду складний і багатокomпонентний.

Анорексигенним ефектом володіє серотонін, дофамін, катехоламіни. При підвищенні рівня цих речовин в гіпоталамічних структурах у експериментальних тварин виникає відчуття ситості, а потреба в їжі, відповідно, знижується. Серотонін також впливає на настрій людини, викликає ейфорію, оскільки виділення інсуліну клітинами підшлункової залози при прийомі вуглеводів сприяє збільшенню синтезу в нейронах головного мозку триптофану, попередника серотоніну. Галанін стимулює споживання жирної їжі, а опіюїдні пептиди підсилюють споживання білка і жиру.

На нейрональні системи впливають периферичні гормони, здатні подолати гематоенцефалічний бар'єр – інсулін, лептин, грелін [17]. Шлунково-кишковий тракт є джерелом сигналів, які визначають апетит, найбільш відомий з них холецистокінін [32]. Регулює баланс енергії такий чинник кишечника, як глюкогоноподібний пептид 1. З дванадцятипалої кишки у відповідь на жир, що всмоктався, виділяється поліпептидний шлунковий інгібітор. Наступним пептидом, що секретується шлунково-кишковим трактом, є пептид YY3-36.

Центральна регуляція харчової поведінки здійснюється за допомогою нейропептидів, синтезованих в гіпоталамусі.

Дослідження з використанням методів молекулярної біології підтвердили висловлені G.C. Kennedy положення про те, що баланс енергії підтримується завдяки здатності мозку моніторувати і коректувати запаси жиру в організмі. Дійсно, певні структури мозку є мішенню для сигналів з жирової тканини. Були ідентифіковані нейропептиди, які володіють або анаболічним, або катаболічним ефектом. У аркуатній ділянці гіпоталамуса виявлено дві популяції нейронів. Одна популяція містить нейрони, які синтезують пропіомеланокортин, що є молекулою – попередником α -меланоцистостимулюючого гормону. На периферії α -меланоцистостимулюючий гормон регулює колір шкіри і волосся, проте в нейронах аркуатного ядра гіпоталамуса потенційно інгібує поглинання жиру і підвищує витрату енергії, таким чином має анорексигенну дію, завдяки зв'язуванню з рецепторами меланокортину типу III і IV, які беруть участь в регуляції маси тіла, оскільки впливають на ліпідний і енергетичний обмін [33].

В експерименті на трансгенних мишах з відсутністю рецепторів меланокортину IV типу встановлено ожиріння і інсулінорезистентність. У мишей з мутацією гена, що забезпечує синтез пропіомеланокортину, розвинулося гальмування блокуючої дії α -меланоцистостимулюючого гормону, що призвело до переїдання і розвитку ожиріння. Таким чином, пропіомеланокортин/ α -меланоцистостимулюючий гормон і відповідні рецептори є ключовими ланками катаболічної ефекторної системи.

Друга популяція нейронів в аркуатній зоні гіпоталамуса синтезує нейропептид Y, який має найсильніший орексигенний ефект, що проявляється через групу специфічних рецепторів. Встановлено 5 типів рецепторів нейропептиду Y; найбільше значення для регуляції маси тіла мають Y1 і Y5. Було встановлено, що ендогенний нейропептид Y може відігравати важливу роль в споживанні жиру як в базальних умовах, так і при голодуванні, а саме: збільшується спожив-

вання багатой на вуглеводи їжі, знижується термогенез, збільшується інсулінемія. Нейропептид Y – потенційний і ефективний орексигенний агент при гострому і хронічному надходженні, оскільки було показано, що його введення в головний мозок гризунів активує ліпогенез, при цьому збільшується ліпопротеїдліпазна активність в жировій тканині і зменшується витрата енергії. Хронічне підшкірне введення нейропептиду Y у щурів викликає ожиріння [34]. Окрім цього, нейропептид Y стимулює вироблення вазопресину, запускає репродуктивну поведінку, блокує його циркадний ритм.

Таким чином, важливим представником ефекторної системи анаболізму є нейропептид Y, який в аркуатній зоні гіпоталамуса синтезує інший нейропептид, що отримав назву агуті-білок (agouty related peptide). Ген нейропептиду агуті був клонований і досліджений у мишей в 1992 році, двома роками раніше відкриття об-гена. Ген агуті кодує білок з 131 амінокислоти і забезпечує синтез феомеланіну у волосяних фолікулах, відповідає за пігментацію, проте унікальність його полягає в тому, що він є ендогенним конкурентним антагоністом рецепторів меланокортину III і IV типів і таким чином функціонує протилежно ефектам α -меланоцистостимулюючого гормону [35]. Експресія агуті-білка підвищується під час негативного енергетичного балансу і інгібується сигналами з адипоцитів. Подібно до нейропептиду Y, агуті-білок потенційно стимулює їду, що було показано в експерименті при введенні його в центральну нервову систему [36]. Таким чином, агуті-білок виконує функції контролю енергетичного гомеостазу.

Недавно був відкритий ще один нейропептид з анорексигенними властивостями, який експерсується клітинами дугоподібного ядра гіпоталамуса. Він виділений з центральної нервової системи щурів, які тривало знаходилися під впливом кокаїну, тому був названий “Cocain and amphetamine-regulated peptide” – CARP, кокаїн/амфетамін-регульований пептид. Цей пептид залучений в процеси психологічної поведінки і знижує апетит у осіб з медикаментозною залежністю.

Велике значення для регуляції апетиту і енергетичного обміну в організмі мають аферентні сигнали, що поступають з шлунково-кишкового тракту і обумовлені їжею. Після їди ендокринні клітини виробляють інгібітори прийому їжі (пептид YY3-36, холецистокінін, глюкагоноподібний пептид-1) і стимулятори (грелін).

Пептид YY3-36 є гормоном, який секретується і виділяється в циркуляцію після їжі, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, діючи на рівні дугоподібного ядра в гіпоталамусі, стимулює відчуття насичення, зменшує споживання їжі, а при його введенні спостерігається зменшення споживання їжі протягом 24 годин. Пептид YY3-36 є одним з центральних механізмів контролю метаболізму, оскільки виділяється з кишечника постпрандіально, пропорційно до об'єму їжі. Результати дослідження на людях і гризунах підтвердили, що цей пептид знижує постпрандіально споживання їжі шляхом інгібіції пресинаптичних нейропептидів PYY2 рецепторів нейропептиду на аркуатних ядрах PV нейронів [37].

До стимуляторів центру насичення належить холецистокінін – гормон, який секретується в шлунково-кишковому тракті у відповідь на речовини в процесі травлення, таких як вільні жирні кислоти, а також на розтягування шлунка прийнятою їжею. Холецистокінін впливає на відчуття насичення шляхом дії на рецептори, розташовані на аферентних термінальних волокнах n. vagus, який передає сигнали в клітини мозку [38]. Фізіологічна роль холецистокініну в контролі об'єму їжі була продемонстрована на антагоністах, а також на щурах з ожирінням лінії Otsuka Long Evans Tokushima Fatty, у яких відсутні рецептори холецистокініну [39]. Ці ефекти холецистокініну опосередковані, можливо, завдяки активації продукції інсуліну, глюкагону, соматостатину, панкреатичного поліпептиду і пригнічення продукції нейропептиду Y.

До чинників шлунково-кишкового тракту, що регулюють баланс енергії, належить також глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) і шлункоінгібуючий поліпептид (GIP). Глюкагоноподібний пептид-1 виділяється кишечником постпрандіально,

викликає анорексигенний ефект і активацію симпатoadренолової системи [40]. Шлунковоінгібуючий поліпептид вивільняється з дванадцятипалої кишки переважно у відповідь на жир, що всмоктався. У мишей, які отримували їжу з високим вмістом жиру, виявлений підвищений рівень GIP і ожиріння. Миші, позбавлені GIP-рецепторів, захищені проти ожиріння, обумовленого висококалорійною їжею. У мишей лінії $Gipr^{-1}$ і ob/ob істотно менш виражено ожиріння [41]. Таким чином, шлунковоінгібуючий поліпептид може сприяти ожирінню в умовах споживання жирної їжі.

Одним з чинників, які беруть активну участь в регуляції апетиту, є грелін – пептид, що складається з 28 амінокислотних залишків, який секретується, перш за все, специфічними клітинами слизової оболонки дна шлунка [42, 43, 44]. Грелін є ендогенним лігандом для рецепторів секреції гормону росту, які були клоновані в 1966 році, при цьому була встановлена їх локалізація в гіпофізі і гіпоталамусі людини і свині, але також зустрічаються в інших тканинах. Грелін, що специфічно зв'язується з рецепторами, володіє широким діапазоном дії: стимулює секрецію гормону росту, пролактину і адренокортикотропного гормону, тим самим впливаючи на сон і поведінку, апетит; контролює шлункову секрецію і перистальтику.

Грелін спочатку розглядався як могутній стимулятор продукції гормону росту, проте у міру накопичення знань отримані дані про те, що грелін важливіший для регуляції споживання їжі і маси тіла, ніж для регуляції гормону росту. Грелін є унікальним серед гормонів шлунково-кишкового тракту в стимуляції споживання їжі. Було встановлено, що рівень греліну підвищується перед їдою, в період відсутності їжі і знижується постпрандіально, отже, грелін сигналізує про голодування, ініціює їду і регулює харчову поведінку. У експерименті показана зміна апетиту після внутрішньовенного введення греліну. Реакція на внутрішньовенне введення греліну людині характеризується підвищенням апетиту, що стимулює споживання їжі [45, 46].

У пацієнтів з ожирінням виявлене підвищення рівня греліну в нічний час, при цьому ступінь підвищення перевищував показники, що асоціюються із вживанням їжі, і не збігався з характеристиками у худих осіб [47]. Хронічне введення греліну щурам викликало стимуляцію споживання їжі і розвиток ожиріння [48]. Хоча отримані переконливі докази того, що грелін є потенційним стимулятором апетиту, проте у генетичної лінії мишей, позбавлених греліну, не виявлено змін у споживанні їжі [49]. Важливо, що короткострокове обмеження калорійності не приводить до зміни рівня греліну натще і пространдіально [50], тоді як тривала низькокалорійна дієта і зниження маси тіла супроводжується підвищенням рівня греліну, що викликає підвищення відчуття голоду і зниження ліполізу [51]. Зниження рівня греліну після операції на шлунку, з метою лікування ожиріння, мабуть, пояснює зниження апетиту у цих осіб в післяопераційному періоді і більш виражене зниження маси тіла порівняно з особами, що дотримувались суворої дієти [51].

Хоча ефект греліну на апетит проходить через вплив закінчень *n. vagus* шлунково-кишкового тракту, цей гормон може також безпосередньо модулювати нейроендокринну дію, активізуючи нейрони гіпоталамуса і аркуатних ядер, суміжних з III шлуночком, що приводить до продукції гормону росту, рилізінг-гормону нейропептиду Y, антагоністів меланокортин-рецептора, агуті-білка. З'явилися нові дані про наявність популяції нейронів гіпоталамуса, що містять грелін та контактують з іншими нейронами, що регулюють енергетичний баланс.

Таким чином, розподіл і механізми дії греліну в центральній нервовій системі демонструють новий гіпоталамічний чинник регуляції енергетичного гомеостазу [52].

Дуже важливим є поєднаний ефект греліну на енергетичний баланс і синтез гормону росту. Для ендокринологів ці дані, безумовно, мають клінічне значення, оскільки гени греліну і його рецептори відповідальні за ряд синдромів, що характеризуються провідними симптомами: зміною маси тіла і росту.

Як приклад можна навести синдром Прадера-Віллі, основними проявами якого є: виражена гіперфагія з дитинства, ожиріння, затримка розумового розвитку, низькорослість, гіпогонадізм, порушення сну і терморегуляції. Хоча ожиріння загалом асоціюється із зниженням рівня циркулюючого греліну, при синдромі Прадера-Віллі в плазмі крові спостерігається високий рівень греліну, що, можливо, пояснює підвищений апетит у хворих [53].

Тривалі і проспективні дослідження вказують на можливу роль недавно відкритих пептидів для формування серцево-судинного ризику, що асоціюється з ожирінням. Встановлено, що низький рівень греліну асоціюється з інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією (АГ) і цукровим діабетом (ЦД) II типу [54]. Ці дані підтверджують, що грелін може брати участь в регуляції артеріального тиску і функцій серцево-судинної системи завдяки різним механізмам, включно модуляцію симпатoadреналової системи. Наприклад, було показано, що грелін, діючи на ядра солітарного тракту, пригнічує симпатoadреналову систему нирок і знижує артеріальний тиск [55].

Для регуляції харчової поведінки велике значення мають гормони білої жирової тканини, серед яких одним з найбільш важливих є лептин, який був описаний в 1994 році як продукт експресії гена ожиріння (*ob*) при позиційному клонуванні з використанням моделі ожиріння у мишей гомозиготної лінії *ob/ob* з дефіцитом лептину [56]. Інформаційна РНК (іРНК) гена *ob* кодує синтез білка, який був названий лептином. Лептин секретується адипоцитами і поступає в мозок. Є багато додаткових джерел продукції лептину: плацента, яєчники, шлунок, скелетна мускулатура, молочні залози, мозок (як місце застосування периферичної дії), м'язи і серце [57, 58]. Лептин складається з 167 амінокислот, має кристалічну структуру, тому існує припущення, що він може належати до цитокінів [59].

Ідентифікація лептину є значним відкриттям, яке допомагає пролити світло на архітектуру нейроендокринних зв'язків, що контролюють апетит і енергетичний гомеостаз.

Лептин розглядається як периферичний сигнал сумарного енергетичного резерву жирової тканини, і його рівень може змінюватися при порушеннях енергетичного балансу та змінах концентрації деяких гормонів, інсуліну і глюкокортикоїдів. Було встановлено, що гострі і хронічні ефекти інсуліну у людини як *in vivo*, так і *in vitro* на культурах жирових клітин приводять до істотного підвищення рівня лептину [60, 61].

Інсулін відіграє значну роль в регуляції обміну не тільки вуглеводів, але і жирів, відповідаючи за механізми координованого збереження і утилізації нативних молекул в жировій тканині, печінці і скелетній мускулатурі. Інсулін сприяє надходженню глюкози в інсулінозалежні органи і тканини з одночасним пригніченням процесів утворення ендогенної глюкози в результаті пригнічення глікогеногенезу і глікогенолізу; при цьому стимулюється синтез глікогену. Завдяки активації інсуліном ліпопротеїнової ліпази стимулюються процеси депонування жиру в жировій тканині і пригальмовується імобілізація жиру з депо. Одночасно інсулін викликає активацію ліпогенезу за рахунок стимуляції в ліпоцитах глюкози і посилення синтезу тригліцеридів.

Концентрація інсуліну в крові знижується при короткочасному голодуванні, у відповідь підвищується рівень контринсулярних гормонів – глюкагону, адреналіну, гормону росту і глюкокортикоїдів, підвищується активність симпатoadреналової системи, що супроводжується мобілізацією глюкози з печінки, збільшенням її концентрації в циркуляції. Відбувається активація ліполізу з вивільненням з ліпоцитів в кровотік вільних жирних кислот. Разом з тим, гіперінсулінемія при ожирінні може також викликати активацію симпатoadреналової системи різних тканин, включно нирки через гіпоталамічні P13-кінази і MAP-кінази сигнальні шляхи, що було показано в експерименті на щурах, і отримані ефекти інсуліну співвідносні з лептином [62]. Властивість інсуліну і лептину стимулювати ниркову локальну симпатичну іннервацію збережена у тварин з ожирінням, таких, як миші лінії

db/db, не зважаючи на виражену інсулінорезистентність, і здійснюється через рецептори меланокортину IV типу [63].

Дія лептину опосередкована активацією специфічного лептинового рецептора, який представлений довгими і численними короткими ізоформами [64]. Такі ізоформи розміщені в різних ділянках мозку, головним чином в гіпоталамусі, але виявляються також в мозочку, гіпокампі, судинних сплетеннях і ендотелію мозкових капілярів.

Рецептор лептину є трансмембранним білком, що належить до сімейства цитокінових рецепторів. Зв'язування лептину з довгою ізоформою рецептора активує чинник JAK/STAT, який забезпечує передачу сигналу і стимулює процес транскрипції. Цей сигнальний шлях лептину дуже важливий для регуляції гомеостазу енергії, але не для контролю репродуктивної функції, зростання і метаболізму глюкози. Впливаючи на нейрохімічні процеси, лептин сигналізує в спеціальні центри гіпоталамуса про рівень запасів жиру в організмі. Даний сигнал приймається за допомогою відповідних рецепторів і реалізується через систему регуляції апетиту і споживання їжі. Рівень лептину залежить не тільки від кількості жиру, але і свідчить про порушення енергетичного обміну. Так, при обстеженні людей встановлено, що рівень лептину знижується при голодуванні [65], а при переїданні підвищується [66].

Специфічне переривання сигнального шляху JAK/STAT у мишей призводить до гіперфагії і ожиріння, у зв'язку з тим, що лептин змінює експресію багатьох гіпоталамічних нейропептидів, впливає на систему меланокортину, при цьому миші залишаються фертильними [67]. Контроль апетиту за допомогою лептину здійснюється також шляхом впливу на фосфоінозитол-3-кіназу, оскільки встановлено, що ефект лептину на вживання їжі зникає після блокади цього ензиму [68].

Наступним важливим внутрішньоклітинним ензимом сигнального шляху є АТФ-активована протеїнкіназа, яка регулює вживання їжі відповідно до гормональних і харчових сиг-

налів в гіпоталамусі. Лептин знижує активність цього ензиму, а активація цього сигнального шляху зменшує вживання їжі і ефекти лептину зі зниження маси тіла [69]. Таким чином, внутрішньоклітинні сигнальні механізми, тригером яких є лептин, залучені в ефекти цього пептиду, складні, з багатьма багатоступінчастими каскадами. Активація рецепторів лептину в дугоподібних ядрах гіпоталамуса ініціює ланцюг низхідних процесів.

Мішенню лептину в гіпоталамусі служить нейропептид Y. Хоча цей нейропептид синтезується багатьма ділянками мозку, тільки нейрони дугоподібного ядра гіпоталамуса продукують нейропептид Y, який експресує рецептори лептину. Експресія нейропептиду Y підвищується в період негативного балансу енергії і інгібується як лептином, так і інсуліном [30].

Негативний ефект лептину на утворення нейропептиду Y в гіпоталамусі виступає первинним медіатором, що викликає пригнічення апетиту, при цьому підвищується тонус симпатичної нервової системи, збільшується витрата енергії [70].

Ін'єкції нейропептиду Y в гіпоталамус відтворюють всі ознаки гіполептинемії (ожиріння, підвищений апетит, порушення термогенезу) [71]. На фенотип ob/ob у мишей можна частково впливати підвищенням нейропептиду Y, оскільки ob/ob миші, у яких експресія нейропептиду Y видалена генетично (NPY⁻/NPY⁻), істотно менше гладшали, ніж ob/ob миші з нормальною експресією нейропептиду Y. Проте ожиріння у цих мишей виражене навіть в умовах експресії нейропептиду Y, і вони відповідають нормально на ефекти «насичення» лептину, що вказує на те, що лептин може діяти як чинник «насичення». Маса потомства мишей, отриманих при схрещуванні мишей лінії ob зі спадковим ожирінням і мишей з дефіцитом нейропептиду Y була меншою, ніж маса тварин лінії ob.

Завдяки властивості лептину зв'язуватися із специфічними рецепторами в гіпоталамусі змінюється експресія інших нейропептидів, що беруть участь в регуляції апетиту: пропіомеланокортину α -меланостимулюючого гормону, агуті-зв'язаного білка (рис. 1.1) [72].

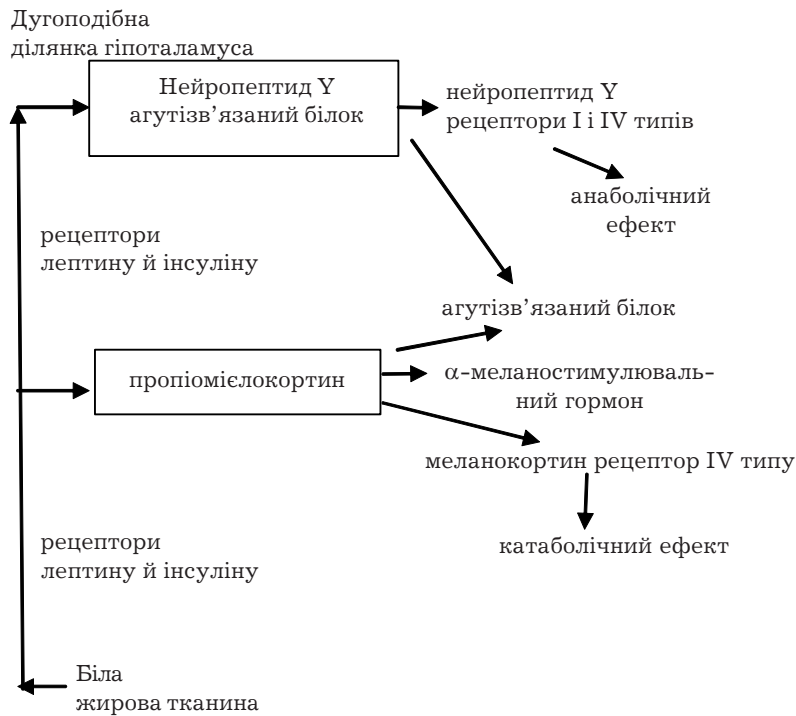


Рис. 1.1. Взаємозв'язки між нейропептидами, що впливають на енергетичний гомеостаз [72].

Встановлено, що синтез мРНК пропіомеланкортину в гіпоталамусі знижується при голодуванні в мишей лінії ob/ob або db/db, але стимулюється лептином [73]. Лептин впливає на продукцію нейропептидів, що беруть участь в регуляції апетиту, – α -меланостимулюючого гормону і його конкурентного антагоніста – агутів'язаного білка [74], а також змінює синтез кокаїн-амфеталін-регулюючого пептиду [75].

Таким чином, в організмі існує складна багатокомпонентна ієрархічна система регуляції апетиту, споживання їжі, що в цілому забезпечує енергетичний гомеостаз. Разом з тим, необхідні подальші дослідження нейробіології енергетичного балансу і його порушень з метою пошуку ефективних методів профілактики і лікування ожиріння.

1.3. Ожиріння і запалення

Останніми роками була сформульована концепція, згідно з якою в патогенезі ожиріння значну роль відіграє запальний процес.

На думку U.N. Das, системне запалення низького ступеня є тим чинником, який вносить вклад у патобіологію не тільки ожиріння, але й інших компонентів метаболічного синдрому – інсулінорезистентності, АГ, ЦД II типу [76].

На етапі сучасних уявлень про запалення істотний інтерес викликають такі маркери, як фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), С-реактивний білок (СРБ).

Увагу дослідників привертає ФНП у зв'язку з його різноманітними біологічними ефектами відносно багатьох тканин і органів на різних структурних рівнях. Фактор некрозу пухлин – це поліпептидна молекула, яка продукується активованими клітинами у відповідь на різні стимули, створюючи при цьому різноманітні біологічні ефекти, і належить до про-запальних цитокінів.

Відомо два види ФНП: ФНП- α (кахектин) і ФНП- β (лімфотоксин). ФНП- α продукується різними типами клітин, перш за все клітинами імунної системи (макрофаги, Т-лімфоцити), клітинами інших систем (гладком'язові клітини, фібробласти та ін.) і пухлинними клітинами. Цікаво, що порівняно з ФНП- α , утворення ФНП- β у край обмежене. Він синтезується і секретується переважно лімфоцитами. Важливими досягненнями у вивченні патофізіології ожиріння стали дані про те, що біла жирова тканина – це джерело цитокінів, що отримали назву “ліпоцитокінів”, таких, як ФНП- α , ІЛ-6 та їх розчинні рецептори [77].

ФНП є одним з найбільш плеїотропних серед цитокінів завдяки широкому спектру впливу на багато типів клітин і має як імунологічні, так і неімунологічні ефекти. До імунологічних належать ефекти на Т-клітини і лімфоцити, хоча основною імунною мішенню ФНП- α є моноцити/макрофаги. До неімунологічних належать цитотоксичні і запальні ефекти цитокіну.

In vivo ФНП- α індукує ІЛ-1 та ІЛ-6, викликає гіперглікемію, молочнокислий ацидоз, кахексію і ожиріння; in vitro стимулює продукцію ІЛ-6, супероксиду, молекул адгезії і прокоагуляційну активність. В цілому чинник ФНП- α може створювати мітогенний, цитостатичний вплив на певні клітини, призводити до некрозу або апоптозу. До 1984 року вважалося, що ФНП- α проявляє тільки протипухлинну активність, це знайшло відображення в назві цього цитокіну.

Проте сьогодні ясно, що ФНП- α є модулятором зростання диференціації і метаболізму різних клітин. Широкий спектр активності цитокіну пояснюється наявністю рецепторів ФНП (ФНП-р) практично на всіх ядерних типах клітин. На даний час ідентифіковані і клоновані за допомогою генетичних методів два різних мембранозв'язаних протеїни, які функціонують як ФНП-р [78, 79]. Реалізація дії ФНП- α здійснюється шляхом взаємодії з відповідними рецепторами двох типів [80].

ФНП- α здатний взаємодіяти з двома рецепторами, які містять різні внутрішньоклітинні ділянки і володіють багатьма ефектами. ФНП-р₁ медіює практично всю біоактивність ФНП, включно цитотоксичність, проліферацію фібробластів, синтез простагландину E₂, активність супероксиду дисмутази [81]. ФНП-р₂ проводить сигнали лише до деяких типів клітин: він активує проліферацію Т-клітин, дермальний некроз і інсулінорезистентність [82].

Дослідження останніх років показали, що ФНП- α , володіючи широким спектром біологічної дії, залучений до деяких патофізіологічних проявів інфаркту міокарда, серцевої недостатності, АГ. Встановлено, що підвищений рівень ФНП- α у гіпертензивних хворих асоціюється із збільшенням маси міокарда лівого шлуночка [83]. Обстежено 90 хворих з АГ і 20 практично здорових осіб контрольної групи [84]. Вміст ФНП- α у плазмі крові визначали імуноферментним методом. Всім пацієнтам проведена ехокардіографія в М-режимі з визначенням маси міокарда лівого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка, товщини міжшлуночкової перегородки, кінцево-діастолічного розміру, серцевого індексу. У хворих з

індексом маси міокарда лівого шлуночка до 90 г/м^2 величина ФНП- α склала $(1,46 \pm 15,82)$ пг/мл, достовірно вища за значення контрольної групи. У хворих з індексом маси міокарда лівого шлуночка від 90 до 105 г/м^2 спостерігалось збільшення активності ФНП- α , яка досягала максимальних значень. За даними кореляційного аналізу, встановлений взаємозв'язок між ФНП- α і масою міокарда лівого шлуночка.

Стимулюючи експресію колагенази, яка призводить до руйнування структури колагену і порушення зв'язку між кардіоміоцитами, ФНП- α впливає на ремоделювання лівого шлуночка. Експериментальні дослідження останніх років свідчать про залучення до патогенезу ремоделювання міокарда імунзапальних процесів, міжклітинними медіаторами яких виступають цитокіни, одним з представників яких є ФНП- α . Нами обстежені хворі на АГ, контрольну групу склали 20 практично здорових осіб [85, 86]. Показники індексу маси лівого шлуночку, індексу маси лівого шлуночка щодо стінки лівого шлуночка і фракції викиду були отримані при ехокардіографічному дослідженні в М-режимі. Хворі були розділені на групи залежно від типу ремоделювання лівого шлуночка. Встановлено максимальне підвищення рівня ФНП- α у групі хворих з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка, яка характеризувалася найвищими показниками індексу маси міокарда лівого шлуночка, рівня артеріального тиску, тривалості артеріальної гіпертензії і мінімальною фракцією викиду. У групі хворих з нормальною геометрією лівого шлуночка і концентричним ремоделюванням, що характеризуються нормальними значеннями індексу маси лівого шлуночка, виявлені мінімальні рівні ФНП- α .

Нами проведено дослідження, мета якого полягала у вивченні взаємозв'язків між циркулюючим ФНП- α і віком хворих, тривалістю АГ [87]. Отримані дані дають підставу стверджувати, що гемодинамічне перевантаження тиском є достатнім стимулом для підвищення продукції ФНП- α . Зниження рівня цього показника з віком і тривалістю есенціальної гіпертензії, незалежно від рівня тиску, можна пояснити

втратою кардіоміоцитів з віком і зменшенням їх кількості у зв'язку з ремоделюванням шлуночка.

У хворих на АГ встановлена кореляція між циркулюючим ФНП- α і дисфункцією систоли. У 41 хворого і 20 здорових осіб був вивчений рівень ФНП- α у плазмі крові, ехокардіографічні параметри – індекс маси тіла, фракція викиду, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка вивчали за допомогою ехокардіографії [88]. Виявлено підвищення активності ФНП- α у загальній вибірці хворих. Хворі були розділені на дві групи: 1-ша група – фракція викиду $>50\%$, 2-га група – фракція викиду $<50\%$. Отримані дані свідчать про те, що підвищений рівень прозапального цитокіну ФНП- α спостерігається у хворих із збільшенням маси лівого шлуночка і зниженням функції систоли. Отже, встановлений зв'язок між підвищенням активності ФНП- α і прогресом дисфункції лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією.

Таким чином, отримані нами дані про підвищення рівня прозапального цитокіну ФНП- α , що зростає паралельно із збільшенням рівня АД, тривалістю АГ, масою міокарда лівого шлуночка і зниженням глобальної функції систоли, свідчать про залучення імунно-запальних реакцій в ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ.

При тривалому перебігу АГ розвивається також ремоделювання судин у відповідь на хронічне механічне перевантаження тиском. Встановлено, що ремоделювання судин проявляється структурними і частково функціональними змінами: зменшується діаметр просвіту судин і збільшується співвідношення товщини стінки інтима-медія, що приводить до підвищення периферичної судинної резистентності. Істотну роль в зміні структури судин, пов'язаних з АГ, грає клітинна активація, яка включає порушення морфології і фенотипу клітин, що призводить до клітинної гіпертрофії, гіперплазії і відкладення колагену і еластину в екстрацелюлярному матриксі.

У зв'язку з виявленими властивостями ФНП- α індукувати проліферацію гладком'язових клітин безперечний інтерес

викликало вивчення ролі цього цитокіну в ремоделюванні судин. Було обстежено 34 хворих з АГ і 10 здорових осіб [89, 90]. Хворі були розділені на три групи, залежно від тривалості АГ: 1-ша група – 1-4 роки, 2-га – 5-9 років, 3-тя – більше 10 років. У досліджуваних групах проведено зіставлення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього артеріального тиску; питомого периферичного судинного опору і ФНП- α . Обчислення питомого периферичного судинного опору проводили за формулою, виходячи з ехокардіографічних параметрів. Виявлено, що відмінності за показниками питомого периферичного судинного опору між хворими першої групи і особами контрольної групи не достовірні. Достовірне підвищення питомого периферичного судинного опору виявлене у хворих другої групи, більш значне – у хворих третьої групи. У міру збільшення тривалості захворювання паралельно наростають значення гемодинамічних показників, досягаючи максимальних значень у хворих третьої групи. ФНП- α характеризується підвищенням активності в першій групі, значним збільшенням у хворих з тривалістю захворювання від 5 до 9 років і зниженням показників в третій групі.

Виходячи з результатів наших досліджень, можна припустити, що біологічно активний ФНП- α продукується, у відповідь на гемодинамічне перевантаження тиском, не тільки міокардом, але і судинними гладком'язовими і ендотеліальними клітинами. Будучи могутнім медіатором імунітету і запалення, цей ФНП- α може сприяти розвитку гіпертрофії судин, а також індукувати інфільтрацію імунних клітин в судинну стінку при АГ. Таким чином, не виключена можливість участі цього чинника в судинному ремоделюванні, яке включає зниження діаметра просвіту судини, розтягування екстрацелюлярного матриксу і мікросудинну оклюзію, що у результаті приводить до хронічного збільшення судинної резистентності і підтримки АТ на високому рівні. Ймовірно, вже на ранніх стадіях АГ відбувається генералізована активація імунокомпетентних клітин, що порушує процеси регуляції ендотелієм судинного тонуусу, яка досягає макси-

муму при розгорнутих клінічних проявах, мабуть, в той період, коли відбувається ураження органів-мішеней. Підтвердженням цьому певною мірою можуть служити отримані нами дані про динаміку ФНП- α залежно від тривалості захворювання. Зниження секреції ФНП- α при тривалому перебігу АГ може детермінувати виснаження імунної системи і зростання дисбалансу між ендотелійзалежними вазоконстрикторними і вазорелаксуючими медіаторами на тлі вже наявних проліферативних змін серця і судин.

У розвитку ускладнень АГ і атеросклерозу важливе значення має ожиріння. В даний час по-новому розглядається його роль у формуванні кардіальних ускладнень у зв'язку з накопиченням даних про те, що ожиріння – це хронічне субклінічне запалення [91]. Жирова тканина, разом з паракринними і ендокринними властивостями, служить джерелом прозапальних цитокінів. Встановлено, що адипоцити при ожирінні експресують підвищений рівень ФНП- α [92], який, у свою чергу, стимулює вироблення інтерлейкіну-6, що виконує роль головного регулятора продукції з гепатоцитів реактантів гострої фази СРБ, інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1) і фібриногену. Можливо, що взаємозв'язок між ожирінням і судинними захворюваннями обумовлений частково підвищеною продукцією і вивільненням цих запальних медіаторів з жирової тканини.

Прямі причинно-наслідкові зв'язки, проте, не зовсім встановлені. Невідомо, наприклад, чи викликає тривале лікування аспірином або нестероїдними протизапальними препаратами зниження рівня запальних цитокінів або серцево-судинних захворювань у осіб з ожирінням.

ФНП- α – це прозапальний цитокін, який на додаток до своєї ролі учасника імунної відповіді, залучений у розвиток і фенотипічну експресію ожиріння. Була показана роль ФНП- α як адипозостатичного чинника, який індукується у міру розвитку ожиріння з метою лімітувати його прогресування [93].

Поряд із збільшенням рівня ФНП- α у жінок з ожирінням спостерігалось збільшення в 2 рази рецепторів другого типу

ФНП- R_2 на жирових клітинах і в шість разів – рецепторів рФНП- R_2 [94]. У дослідженні *in vitro* показано, що ФНП- α і рецептори ФНП- α експресують в жирових клітинах підшкірної жирової тканини і їх продукція підвищена при ожирінні [95].

У дослідженні G. Winkler et al. виявлена кореляція між експресією ФНП- α у підшкірній і вісцеральній жировій тканині та об'ємом адипоцитів, а також концентрацією в плазмі ФНП- α , розчинного ФНП-рецептора і рівнем С-пептиду [96].

Разом з тим, в інших дослідженнях отримані результати, які відрізняються за спрямованістю змін ФНП- α і рецептора ФНП- α у осіб з ожирінням.

H. Hauner et al. виявили при ожирінні підвищення в плазмі концентрації обох рецепторів ФНП- α_1 , але не виявили змін концентрації ФНП- α у осіб з ожирінням і нормальною масою тіла [97].

За даними M. Olszanecka-Glinianowicz і співавт., було виявлено підвищення концентрації ФНП- α у жінок з надмірною масою тіла і ожирінням, проте була відсутня різниця в плазмовій концентрації розчинного ФНП- R у осіб з надмірною масою тіла, ожирінням і нормальною масою тіла [98]. Ці дані узгоджуються з результатами раніше проведеного дослідження, в якому не було виявлено відмінності в плазмовій концентрації як ФНП- R_1 і ФНП- R_2 між жінками з нормальною масою тіла і жінками з ожирінням, з нормальною і порушеною толерантністю до глюкози [99].

На противагу цим даним, S. Dzienis-Straczkowska et al. виявили підвищену концентрацію двох розчинних рецепторів ФНП- α у осіб з нормальною і порушеною толерантністю до глюкози порівняно з контролем (нормальна маса тіла) [100].

У міру прогресування ожиріння розвивається дисфункція жирової тканини, яка проявляється не тільки порушенням диференціації жирових клітин, але і змінами синтезу цими клітинами біологічно активних речовин, серед яких важливе значення надається ліпоцитокінам, а саме: активується продукція цитокінів, які індукують інсулінорезистентність (ФНП- α , ІЛ-6),

і пригноблюється синтез інсуліносенсibiliзуючих ліпоцитокінів (адипонектин).

Останніми роками в експериментальних і клінічних дослідженнях незалежними експертами чітко встановлено підвищення рівня ФНП- α при ожирінні й інсулінорезистентності. У жінок з ожирінням спостерігалось не тільки збільшення рівня ФНП- α , але в 6 разів зростав рівень рецепторів рФНП- R_2 , причому останній показник чітко корелював із ступенем інсулінорезистентності [101]. У дослідженні на жінках виявлена позитивна кореляція між рецепторами першого і другого типу ФНП- α і концентрацією інсуліну в плазмі в загальній групі осіб з ожирінням і в підгрупі осіб з ІМТ >40 кг/м² [98].

За даними Р.А. Kern et al., у хворих з ожирінням виявлено збільшення в 2-3 рази експресії ФНП- α РНК і рівня власне цитокіну в жировій тканині [102]. Ці показники корелювали з індексом маси тіла і вмістом жирової тканини. При цьому втрата маси тіла супроводжувалась зменшенням рівня ФНП- α і підвищенням чутливості до інсуліну [103].

Дія жирової тканини або клітин ФНП- α in vitro значно пригнічувала експресію гена ключових ферментів, залучених в обмін жирних кислот і ліпогенез [104]. У осіб з ожирінням підвищена експресія ФНП- α у жировій тканині і м'язах позитивно корелює з рівнем гіперінсулінемії натще [105, 106].

Таким чином, проведені дослідження показали, що ФНП- α асоціюється з інсулінорезистентністю у осіб з ожирінням, тим самим підтвердили положення G.S. Hotamisligil et al. про безпосередню роль цього прозапального цитокіну в розвитку інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням [107].

На думку Н. Xu et al., хронічне запалення, що продукується жировою тканиною, грає провідну роль в розвитку інсулінорезистентності при ожирінні [108].

Ліпоцитокіни – це сполучна ланка між ожирінням, інсулінорезистентністю і функцією в-клітин, тим самим потенційно беруть участь в патогенезі ЦД II типу [109]. Початок цього напрямку досліджень доводиться на 1993 рік, коли G.S. Hotamisligil et al. встановили в експерименті на щурах з

ожирінням наявність взаємозв'язку між рівнем експресії ФНП- α у жировій тканині і вираженістю інсулінорезистентності [107]. При цьому нейтралізація цього цитокіну в системному кровотоці підвищувала чутливість тварин до інсуліну. Проте у осіб з ожирінням і інсулінорезистентністю не спостерігалось підвищення чутливості до інсуліну після одноразового внутрішньовенного введення рекомбінантного рецептора ФНП- α [110]. У осіб з ожирінням або наявністю цукрового діабету спостерігалась збільшена експресія ФНП- α у жировій тканині і м'язах, при цьому вміст цитокіну збільшується пропорційно підвищенню маси тіла і об'єму жирової тканини [106, 111].

Фактор некрозу пухлин є одним з чинників, що визначає запальний фон при розвитку патології серцево-судинної системи. Запропонована гіпотеза, що цей ліпоцитокін є медіатором артеріальної гіпертензії, обумовленої ожирінням. Проведено дослідження, мета якого полягала у вивченні ролі ФНП- α у розвитку ожиріння і інсулінорезистентності у хворих з артеріальною гіпертензією [112]. У дослідження включені хворі з АГ: 17 – з ожирінням, 11 – без ожиріння, 24 – з інсулінорезистентністю, 24 – без інсулінорезистентності. Рівень ФНП- α визначали імуноферментним методом, рівень глюкози й інсуліну натще і після проведення тесту толерантності до глюкози вивчали радіоімунологічним методом. Встановлено, що у хворих на АГ з ожирінням був достовірно вищим рівень інсуліну натще і після перорального тесту толерантності до глюкози порівняно з показником у хворих без ожиріння. Концентрація ФНП- α була також достовірно вищою у осіб з ожирінням порівняно з показниками у хворих без ожиріння.

Ожиріння – провідний чинник розвитку АГ. У патогенез АГ, що асоціюється з ожирінням, залучено декілька механізмів, включно інсулінорезистентність і активацію симпатико-адреналової системи.

Патогенез як ожиріння, так і АГ, комплексний, характеризується участю деяких генів і чинників середовища [113].

Генетичний аналіз дозволяє припустити, що деякі гени, що детермінують ожиріння, можуть також сприяти розвитку АГ, обумовленої ожирінням [114]. Один з таких генів кодує ФНП- α .

Сегрегаційний аналіз показав, що ожиріння і АГ, обумовлена ожирінням, можуть мати загальні генетичні детермінанти. Дослідження гіпертензивних нащадків франко-канадського походження показало, що таким кандидатним геном може бути локус гена ФНП- α . [115]. Кількісний аналіз пар сибсів демонстрував значний ефект локуса гена на три глобальні показники ожиріння (ІМТ, загальний об'єм жиру за даними товщини шкірної складки і загальний об'єм жиру за даними дослідження біоімпедансу) і сім регіональних показників ожиріння. При обліку гендерних особливостей в парах сибсів кількісний аналіз встановив, що вплив генетичного чинника на тип розподілу жирової тканини найбільш виражений у чоловіків (абдомінальна ділянка) і у жінок (ділянка стегон). Більш того, гаплотип-тест відносного ризику виявив достовірну асоціацію як між локусом гена ФНП- α і ожирінням, так і АГ, що асоціюється з ожирінням. Цей ефект був особливо виражений при обстеженні осіб з помірним ожирінням. Ці результати підтверджують положення про те, що локус гена ФНП- α сприяє ожирінню і асоційований з ним АГ. На додаток до цих даних, результати дослідження вказують на гендерні особливості генетичного впливу розподілу жирової тканини.

У дослідженні U. Salmenniemi et al. представлені результати аналізу 119 нащадків пробандів з цукровим діабетом [116]. Всім особам проведені такі обстеження: еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест, оцінка розподілу внутрішньоабдомінального і підшкірного жиру за допомогою комп'ютерної томографії, рівень інсуліну натще, ліпідний профіль, велоергометрія, калориметрія. Імуноферментним методом аналізували в плазмі крові концентрацію ФНП- α , цитокінів – ІЛ-1 β , 6, 10; рівень в плазмі крові E- і P-селектину, молекул адгезії. Відповідно з результатами дослідження хворі були

розділені на тертили, причому верхня відрізна лінія включала осіб з наявністю метаболічного синдрому, який асоціювався з високим об'ємом внутрішньоабдомінального жиру, низьким рівнем адипонектину і підвищеним рівнем цитокінів і молекул адгезії. Разом з тим, не було виявлено достовірних відмінностей рівня ФНП- α після поправки на стать і внутрішньоабдомінальний жир.

Отже, наявні наукові факти про роль ФНП- α у патофізіології ожиріння і асоційованих станів не однозначні, що вимагає проведення подальших досліджень. Представляють інтерес роботи, в яких встановлений зв'язок між ожирінням, ФНП- α і маркерами функції ендотелію. Унікальною молекулою останніми роками вважають оксид азоту (NO), який продукується різними клітинами в процесі оксидації α -аргініну. Залежно від типу клітин, утворення NO каталізується однією з трьох ізоформ NO-синтази (NOS): нейрональною (nNOS), ендотеліальною (eNOS) й індукцибельною (iNOS). Синтез і активація eNOS та iNOS здійснюється брадикініном, P-субстанцією, ендотеліном 1 і 3, тромбіном, ацетилхоліном, аденозиндифосфатом, тромбоцитаактивуючим фактором. Ендотеліальна NOS експресується ендотеліальними клітинами, тромбоцитами, кардіоміоцитами. Активність iNOS підвищується під впливом прозапальних цитокінів, таких, як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2 і інтерферон- γ . Спочатку iNOS була виявлена в імуніоактивних клітинах, але пізніше також в кардіоміоцитах та гладком'язових клітинах. Оксид азоту залучений в регуляцію багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесів, таких, як вазодилатація, нейротрансмісія, запалення і метаболізм [117].

Встановлено, що джерелом NO може бути жирова тканина. Це положення базується на спостереженнях підвищення концентрації NO у осіб у віці від 14 до 19 років з надмірною масою тіла і ожирінням, а також тісної кореляції цього показника з об'ємом жирової тканини [118]. У дослідженні M. Olszanecka-Glinianowicz et al. вивчена концентрація NO в сироватці крові у жінок у віці 17-64 років, при цьому спосте-

рігалося підвищення концентрації оксиду азоту у осіб з ІМТ >25 кг/м² і кореляція між вивченими показниками [98]. Існують дані, що підтверджують наявність eNOS і iNOS в білій жировій тканині щурів, людей і їх можливість викликати активацію жирової тканини у людей при ожирінні [119]. Одним з чинників, що викликає активацію iNOS, є ФНП- α жирової тканини і скелетних м'язів, що доведено експериментальною роботою M. Elizalde et al.

M. Perreault, A. Marette встановили, що експресія iNOS підвищена в м'язах і жировій тканині на генетичній і середовищній (живлення) моделях ожиріння [120]. Більш того, вони спостерігали, що миші, у яких руйнували ділянку гена, що кодує iNOS, були захищені від інсулінорезистентності, обумовленої висококалорійною їжею, що містить жир.

Ziccardi P. et al., G. Nicoletti et al. описали асоціацію між високою концентрацією запальних цитокінів (ФНП- α і ІЛ-6) і погіршенням функції ендотелію, виявлену за реакцією судин на α -аргінін, який є попередником NO. Обидва дослідження показали, що після втрати маси тіла знижується концентрація в плазмі ФНП- α , ІЛ-6 і поліпшується реакція судин на α -аргінін [121, 122].

Групою дослідників з Польщі в 2004 році представлена робота, мета якої полягала в дослідженні впливу надмірної маси тіла і ожиріння на концентрацію в сироватці метаболітів оксиду азоту, а також визначенні наявності асоціації між концентрацією в плазмі ФНП- α , його рецепторів і концентрацією NO [98]. Обстежено 154 жінки з ожирінням (ІМТ 30–40 кг/м² і ІМТ >40 кг/м²), з надмірною масою тіла і нормальною масою тіла. Для оцінки вільного жиру застосовувався метод імпедансу з використанням Bodystar analyzer. Встановлено, що концентрація NO була достовірно вищою у осіб з ожирінням і надмірною масою тіла порівняно з контролем, хоча не було відмінностей цього показника між групами з ожирінням і надмірною масою тіла. У загальній групі пацієнтів виявлена достовірна позитивна лінійна кореляція між ІМТ і концентрацією NO та інсуліном, а також між об'ємом жиру і концент-

рацією NO. Більше того, концентрація NO і ФНП- α сироватки корелювала з концентрацією інсуліну. Інтерпретацію отриманих даних автори пропонують у вигляді гіпотези, котра пояснює високу концентрацію NO у осіб з ожирінням підвищеною продукцією оксиду азоту, яка індукується високим рівнем ФНП, що походить з жирової тканини, який, у свою чергу, стимулює вироблення iNOS.

Встановлено, що ФНП- α підвищує продукцію ендотеліну у нормотензивних осіб з андройдним ожирінням [123]. Таким чином, цей цитокін розглядається як сполучна ланка між ендотеліальною дисфункцією й інсулінорезистентністю [124].

Важливим цитокіном, що моделює активність ряду систем, представляється ІЛ-6. Інтерлейкін-6 належить до плеїотропних прозапальних цитокінів, секретується багатьма клітинами: лімфоцитами, макрофагами, кардіоміоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами. Дуже важливими виявилися дані про те, що жирова тканина служить джерелом продукції ІЛ-6, тому він отримав назву ліпоцитокін. ІЛ-6 визначається в системному кровотоці як варіабельний протеїн з молекулярною масою від 22 до 27 кДа. Ефекторні функції ІЛ-6 виявляються при з'єднанні з відповідним рецептором. В результаті ліганд-рецепторної взаємодії проходить багато процесів: стимуляція експресії генів гепатоцитів і макрофагів, відповідальних за синтез білків гострої фази; індукція проліферації гладком'язових волокон судин, експресія на них молекул адгезії [125, 126, 127].

Інтерлейкін-6 проявляє свої ефекти не тільки локально, але і системно. Саме цей факт знайшов підтвердження в дослідженні V. Mohamed-Ali et al., які виявили значну артеріовенозну різницю між концентрацією цього цитокіну в підшкірно-жировій клітковині [128]. У здорових осіб було встановлено, що 30 % концентрації циркулюючого в крові ІЛ-6 походить з жирової тканини, велика частина має походження з вісцеральної тканини і через систему ворітної вени поступає в печінку [129]. Інтерлейкін-6 є аутокринним і паракринним регулятором функції адипоцитів. Встановлено, що вміст ІЛ-6

збільшується пропорційно масі жиру і кореляція між цим цитокіном і ожирінням є високодостовірною [130].

У експериментальних умовах встановлено, що миші з дефіцитом ІЛ-6 характеризувалися пізнім розвитком ожиріння, що можна було запобігти ін'єкцією в мозок малих доз ІЛ-6 [131].

За продукцію запальних цитокінів при ожирінні відповідають не тільки адипоцити. Недавно було виявлено при обстеженні людей з ожирінням і тварин з ожирінням проникнення і інфільтрацію в білу жирову тканину макрофагів. Саме акумуляція макрофагів в жировій тканині відповідальна за майже всі запальні фактори жирової тканини (ФНП- α , ІЛ-6) і експресію iNOS, що виявлено на експериментальних моделях. Більше того, міграція макрофагів з кісткового мозку в жирову тканину передують підвищенню у тварин рівня циркулюючого інсуліну [108, 132].

Таким чином, концентрація ІЛ-6 в плазмі крові залежить не тільки від ожиріння, але і має відношення до секреції інсуліну, збільшуючись відповідно до втрати тканинами чутливості до інсуліну [133].

Інтерлейкін-6 має стимулюючу дію на вісь гіпоталамус – надниркові статеві залози, що веде до збільшення секреції кортизолу і в подальшому до розвитку інсулінорезистентності [134].

У американців білої раси виявлена кореляція між поліморфізмом локусу гена ІЛ-6, ЦД II типу та інсулінорезистентністю [135].

Окрім цього, ІЛ-6, як і ФНП- α , знижує експресію ліпопротеїдліпази, що може мати важливе значення для локальної регуляції надходження вільних жирних кислот в жирову тканину.

Запалення помірного ступеня також бере участь в зміні рівня АТ [136]. Підвищення САТ і ДАТ, пульсового тиску, середнього АТ достовірно асоціювалося з рівнем ІЛ-6, тоді як середній артеріальний тиск асоціювався з рівнем розчинної міжклітинної молекули. Підвищений рівень ІЛ-6 достовірно

корелював з систолічним і діастолічним артеріальним тиском у жінок. У чоловіків відмічена кореляція ІЛ-6 з інсуліном натще і з індексом інсулінорезистентності.

У кардіологічній практиці значний інтерес останніми роками привертає СРБ як маркер оцінки глобального серцево-судинного ризику [137].

У минулому СРБ розглядали тільки як показник гострої фази запалення, проте з появою нових даних значення СРБ набуває нової суті. У численних епідеміологічних проспективних дослідженнях з метою первинної профілактики було виявлено, що СРБ є предиктором розвитку гострого інфаркту міокарда, інсульту, раптової коронарної смерті і захворювань периферичних судин у осіб, які у момент обстеження не мали клінічних ознак ІХС.

С-реактивний білок синтезується клітинами печінки і в значно меншій кількості – лімфоцитами периферичної крові. Могутнім індуктором синтезу СРБ є ІЛ-6, який істотно підвищує транскрипцію мРНК СРБ *in vitro* та *in vivo*.

Прогностична цінність СРБ пояснюється тривалим періодом напіврозпаду, відсутністю коливань рівня протягом доби або після їди, а також стабільністю в пробах під час зберігання. Ці характеристики надають перевагу СРБ як предиктору серцево-судинного ризику порівняно з ІЛ-6, який має короткий період напіврозпаду і схильний до циркадних коливань. СРБ має проатерогенні властивості. У різних клітинах СРБ стимулює синтез прозапальних факторів: вивільнення моноцитами ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і експресію клітинами ендотелію людини молекул адгезії і білка хемотаксису моноцитів-1. Окрім цього, СРБ активізує синтез цитокінів і підвищує ліпотеїди низької щільності (ЛПНЩ), знижує експресію і активність eNOS в ендотеліальних клітинах людини. Отже, СРБ не тільки маркер процесу запалення, але і його індуктор.

Встановлено, що підвищений рівень СРБ асоціюється з серцево-судинними захворюваннями, що було показано на популяції здорових осіб в дослідженнях US Physicians Health Study, Monica-Ausborg Cohort Study, MRFIT Study, які про-

довжувалися від 2 до 17 років [138, 139, 140]. У цих дослідженнях показано, що прогресування атероми, як і розрив бляшки, передбачає підвищений рівень СРБ. Незважаючи на ці знахідки, залишається дискусійним питання, чи є асоціація між СРБ і серцево-судинними захворюваннями проявом запалення в судинній стінці, можливо в результаті хронічної інфекції, зокрема такої, як *Chlamidia pneumoniae* [141], або запалення має іншу, віддаленішу локалізацію, з вторинним ефектом в судинній стінці в результаті впливу цитокінів та інших медіаторів.

J.S. Judkin et al. вивчали взаємозв'язок між рівнем СРБ, ІЛ-6 з маркерами синдрому інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції і детермінантами хронічного запалення [142]. У 107 осіб без ЦД аналізувалися такі показники: інсулін, проінсулін, загальний холестерин (ХС), тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), інгібітор РАі, фібриноген, ФНП- α , ІЛ-6, СРБ, фактор Віллебранда, фібринектин, антитіла до *Helicobacter pylori*, *Chlamidia pneumoniae*. Встановлено, що рівні СРБ, прозапальних цитокінів корелювали з ожирінням, проте виявлена слабка кореляція між цими молекулами і *Helicobacter pylori*, а також відсутність кореляції між вивченими показниками та *Chlamidia pneumoniae* і *Cytomegalovirus*. Рівень СРБ тісно корелював з ІЛ-6 і ФНП- α . Концентрація СРБ мала високостовірну кореляцію з інсулінорезистентністю відповідно до показників НОМА, рівнем АТ, тригліцеридами, ХС ЛПНЩ, маркерами ендотеліальної дисфункції (плазмовий рівень фактора Віллебранда, тканинна РАі і клітинний фібринектин). Ці дані підтверджують положення, що жирова тканина є важливою детермінантою низького ступеня хронічного запалення, що відображає рівень СРБ, ІЛ-6, ФНП- α . Більше того, результати дослідження підтверджують концепцію про те, що стан хронічного запалення може індукувати інсулінорезистентність і ендотеліальну дисфункцію, які виступають як сполучна ланка ожиріння і подальших серцево-судинних ускладнень.

Розуміння цих асоціацій має велике значення, тому що обіцяє формування нового погляду на механізми атерогенезу, як і створення нових терапевтичних стратегій. Проведені раніше дослідження показали позитивну кореляцію між ІМТ і СРБ у здорових дорослих з підвищеною масою тіла і ожирінням [143], як і у дітей [144].

Нами проведено обстеження 100 хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ) і 20 здорових осіб [145]. Всім пацієнтам визначали ІМТ і наявність абдомінального типу ожиріння відповідно до класифікації ВООЗ (1997). Рівень глюкози в крові визначали біохімічним методом, інсуліну – радіоізотопним методом до і через 2 години після перорального навантаження 70 г глюкози. Про наявність інсулінорезистентності судили за пониженим (менше 6) індексом чутливості до інсуліну, який визначався як співвідношення глюкози до інсуліну. Рівень СРБ і ІЛ-6 в крові визначався імуноферментним методом. У групі хворих з преожирінням рівень ІЛ-6 був $(21,52 \pm 1,42)$ пг/мл, СРБ – $(6,90 \pm 0,75)$ мг/л. У групі пацієнтів з ожирінням 1, 2, 3 ступенів рівень ІЛ-6 склав $(23,41 \pm 1,06)$ пг/мл, СРБ – $(10,30 \pm 0,91)$ мг/л, тобто є достовірною відмінністю рівнів ІЛ-6 і СРБ у хворих на ГХ з нормальною масою тіла порівняно з хворими з ожирінням ($p_{\text{ІЛ-6}} < 0,05$) ($p_{\text{СРБ}} < 0,05$). У здорових осіб рівень ІЛ-6 склав $(4,41 \pm 1,57)$ пг/мл, СРБ – $(1,86 \pm 1,11)$ мг/л. У хворих на ГХ з андроїдним типом ожиріння рівень ІЛ-6 склав $(24,19 \pm 0,98)$ пг/мл, СРБ – $(9,14 \pm 0,69)$ мг/л. У пацієнтів з гіноїдним типом ожиріння рівень ІЛ-6 був $(23,07 \pm 1,04)$ пг/мл, СРБ – $(4,94 \pm 0,57)$ мг/л. Отримані достовірні відмінності за рівнем СРБ залежно від типу розподілу жирової тканини ($p_{\text{СРБ}} < 0,05$).

Підвищений СРБ можна трактувати як компонент атеротромботичного профілю абдомінального ожиріння [146].

На популяції здорових жінок, що мають ожиріння, показано зниження концентрації СРБ на тлі обмеження калорій і втрати маси тіла в результаті дієти з низьким вмістом жирів [147].

Ожиріння є фактором ризику АГ і впливає на формування структурно-функціональних змін міокарда при цій патології.

У нашому дослідженні встановлено достовірне підвищення рівнів ІЛ-6 і СРБ у гіпертензивних хворих з ожирінням порівняно з показниками у хворих з нормальною масою тіла. Максимальні значення СРБ виявлені у хворих з абдомінальним типом ожиріння [148].

У пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка вивчений рівень СРБ і кількісне визначення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α з використанням ELISA-методу [149]. Встановлено, що у осіб з гіпертрофією лівого шлуночка рівень цитокінів був вищим, ніж у здорових осіб, за винятком рівня ІЛ-2. Позитивна кореляція виявлена між рівнем ІЛ-1 β і індексом маси лівого шлуночка, а також між рівнем ФНП- α і лейкоцитами у хворих з резистентною гіпертрофією лівого шлуночка, яка характеризувалася зниженням індексу маси лівого шлуночка <10 % на тлі тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії.

За даними Е.В. Герасименко і О. Н. Ковальнової, рівні ІЛ-6, СРБ значно вищі у хворих з концентричним ремоделюванням і максимальний – з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка, мінімальний – у хворих з ексцентричною гіпертрофією, з АГ. Мабуть, ці показники мають відношення до формування гіпертрофічних типів ремоделювання лівого шлуночка [150].

Таким чином, при ожирінні встановлена підвищена експресія маркерів запалення, що асоціюються з жировою тканиною. Проте до цих пір не ідентифіковані механізми цих взаємообумовлених впливів, відповідальних за формування запального стану. Можливо, існують додаткові фактори, що секретуються адипоцитами; тіла, що системно впливають на масу, викликають ожиріння і його ускладнення.

Залишається неясним взаємозв'язок між ожирінням і рівнем СРБ. Чи є він безпосередньою маніфестацією підвищеної жирової маси або обумовлений метаболічними порушеннями, що асоціюються з ожирінням, наприклад, інсулінорезистентністю, яка визначається у цих хворих [151].

У ряді робіт взаємозв'язок між ожирінням і СРБ розглядається в контексті кореляції між рівнем СРБ в плазмі і кон-

центрацією інсуліну натще, сурогатного маркера інсулінорезистентності [152].

Цікаві спостереження, які показали, що використання таких інсуліносентитайзерів, як метформін і троглітазон, не тільки покращує чутливість до інсуліну, але і знижує концентрацію СРБ навіть при відсутності зниження маси тіла [153].

З метою вивчення взаємозв'язку між інсулінорезистентністю, СРБ і ожирінням було проведено дослідження 38 здорових жінок з ожирінням до і після 3 місяців обмеження калорій в харчовому раціоні [154]. Для стратифікації осіб на інсуліночутливих та інсулінорезистентних проведений тест пригнічення інсуліну шляхом інфузії протягом 180 хвилин октреотиду ($0,27 \text{ mg/m}^2 \text{ min}$), інсуліну ($25 \text{ mU/m}^2 \text{ min}$) і глюкози ($240 \text{ mg/m}^2 \text{ min}$). Включені в дослідження добровольці були інструктовані і виконували вказівки з обмеження калорій в харчовому раціоні впродовж 2,5-3,5 місяців. В результаті дослідження були виділені 2 групи хворих: інсулінорезистентна і інсуліночутлива. Встановлено, що середні значення СРБ були вищі в першій групі. Між СРБ і інтегрованою відповіддю інсуліну виявлена достовірна кореляція. Разом з тим, була відсутня кореляція між СРБ і ІМТ, окружністю талії. Втрата маси тіла була аналогічною в обох групах і асоціювалася із значним зниженням СРБ в групі інсулінорезистентних осіб. Автори приходять до висновку, що СРБ підвищений у осіб з ожирінням тільки за наявності інсулінорезистентності. Отже, кореляція між СРБ і інсулінорезистентністю не залежить від ожиріння.

Хворі з метаболічним синдромом мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань. Виходячи з положення, що СРБ є предиктором серцево-судинних захворювань, висловлено припущення про те, що цей маркер запалення може бути важливим фактором ризику метаболічного синдрому і ЦД II типу. Дана точка зору знайшла підтвердження в клінічних і епідеміологічних дослідженнях.

При спостереженні за 14719 американськими жінками, які були на початку спостереження здоровими, встановлена про-

гностична значущість рівня СРБ в плазмі крові в прогнозі кардіоваскулярного ризику за наявності проявів метаболічного синдрому різного ступеня вираженості [155]. У 65 пацієнтів і 14 здорових осіб досліджували рівень глюкози, інсуліну, ліпідів крові, наявність абдомінального типу ожиріння.

При зіставленні двох груп пацієнтів з АГ у поєднанні з інсулінорезистентністю, абдомінальним ожирінням, дисліпідемією встановили збільшення в сироватці крові маркерів запалення (ІЛ-6, СРБ) у осіб з метаболічним синдромом порівняно з особами з АГ без метаболічних порушень і контрольної групи [156].

У тривалому проспективному дослідженні впродовж 7 років у 3037 осіб вивчали співвідношення концентрації СРБ з компонентами метаболічного синдрому відповідно до класифікації АТР III [157]. У осіб з метаболічним синдромом, після поправки на вік, виявлений вищий рівень СРБ у жінок, ніж у чоловіків. Серцево-судинні явища визначали відповідно до стандартів Фремінгемського дослідження і включали такі показники: первинна стенокардія, фатальний або нефатальний інфаркт міокарда або інсульт, скороминущі ішемічні атаки, серцева недостатність, переміжна кульгавість. Використаний Сох-регресивний аналіз для встановлення зв'язку між рівнем СРБ, метаболічним синдромом та інцидентами серцево-судинної патології. Встановлено, що рівень СРБ був вищим у осіб з метаболічним синдромом. На його показники також впливали такі чинники, як частота серцевих скорочень, куріння, ІМТ і наявність інсулінорезистентності. Для індивідуальних компонентів метаболічного синдрому були виявлені значні гендерні відмінності. Рівень СРБ був значно вищим у жінок (ніж у чоловіків) за наявності більш ніж двох компонентів метаболічного синдрому. Впродовж 7 років спостереження зареєстровано 189 серцево-судинних явищ. У моделях з поправкою на стать і вік встановлено, що початковий рівень СРБ і наявність компонентів метаболічного синдрому корелювали з частотою серцево-судинних явищ, підвищуючи ризик приблизно в 2 рази.

Маркери запалення є предикторами розвитку серцево-судинних явищ і прогресування ЦД II типу в практично здоровій популяції, будучи проксимальними ланками між запаленням, метаболічними порушеннями і серцево-судинними захворюваннями [158, 159, 160].

У осіб з предіабетом, включених в дослідження IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), вивчали рівень СРБ, інгібітору PAI і фібриногену, а також виявляли інсулінорезистентність і дефекти секреції інсуліну. Було виявлено, що у 16,3 % осіб розвинувся ЦД через 5,2 року спостереження [161]. Предіабетичні пацієнти з інсулінорезистентністю мали вищі рівні інгібітору PAI і СРБ, ніж особи з інсуліночутливістю. Предіабетичні пацієнти, які мали при первинному обстеженні інсулінорезистентність, характеризувалися вищим рівнем запальних протеїнів порівняно з особами з пониженою секрецією інсуліну і тими особами, у яких не розвинувся ЦД впродовж спостереження. Таким чином, підвищення запального стану спостерігається у осіб з предіабетом, у яких має місце інсулінорезистентність, але не первинний дефект β -клітин.

Останніми роками увага дослідників звернута до прозапального плейторного цитокіну ІЛ-18, який індукуює продукцію ФНП- α , що, у свою чергу, сприяє синтезу ІЛ-6, що запускає синтез СРБ в печінці. Подібно ІЛ-6 і СРБ, ІЛ-18 розглядається як маркер ризику серцево-судинної смертності у хворих зі стабільною і нестабільною стенокардією, при цьому встановлено, що цінність цього показника зростає в кожному із діапазону концентрації ІЛ-18, розділених на квартили, у верхніх двох квартилях з найбільш високими значеннями ІЛ-18 опинилася найзначніша вірогідність смерті від серцево-судинних причин [162]. Отримані дані можна пояснити тим, що ІЛ-18 залучений в патогенез атеросклерозу шляхом впливу на синтез апопротеїну Е, модулюючи вивільнення інтерферону- γ , що показано в експерименті на мишах [163].

З'явилися публікації про те, що концентрація ІЛ-18 підвищена у жінок з ожирінням і знижується після зменшення маси тіла, більш того, виявлена кореляція з сурогатними індексами

інсулінорезистентності, такими, як рівень глюкози натще і співвідношення талія-стегна [164].

Таким чином, підвищений рівень ІЛ-18 може бути маркером запального процесу, що асоціюється не тільки з ожирінням, але і з інсулінорезистентністю. Встановлено, що прозапальний генотип може визначати гіперандрогенію і синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Синдром полікістозних яєчників характеризується ановуляцією, інфертильністю з клінічною маніфестацією: нерегулярний менструальний цикл, гірсутизм і акне. Ця патологія уражає 5-10 % жінок репродуктивного віку, хоча частота варіює залежно від використаних діагностичних критеріїв. Цей стан асоціюється з підвищеною частотою серцево-судинних факторів ризику, подібно до метаболічного синдрому, який, як і СПКЯ, характеризується інсулінорезистентністю [165]. Після досягнення 40-річного віку до 40 % пацієнтів хворіють на ЦД II типу або у них спостерігається толерантність до глюкози [166]. У жінок із СПКЯ виявлена велика частота кальцифікації коронарних артерій [167], атеросклероз сонних артерій [168] і погіршення еластичних властивостей сонних артерій [169].

Можливо, підвищення концентрації ІЛ-18, виявлене у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ), пояснюється наявністю як клінічного, так і субклінічного атеросклерозу у цих жінок [170].

Група дослідників з Іспанії провела дослідження рівня ІЛ-18 у жінок із СПКЯ, встановленим відповідно до діагностичних критеріїв [171]. У обстежених жінок було встановлено підвищення рівня ІЛ-18 порівняно із здоровими жінками. Вивчений показник позитивно корелював з ІМТ, співвідношенням талія/стегна і рівнем тестостерону, і виявив негативний кореляційний зв'язок з індексом чутливості до інсуліну. Отже, ПКЯ і ожиріння індукують підвищення рівня ІЛ-18, який асоціюється з індексом загального і вісцерального ожиріння, з інсулінорезистентністю.

Для пояснення цього механізму пропонується декілька гіпотез. Жирова тканина, особливо вісцерального походження,

може секретувати ІЛ-18, що підтверджується виявленням підвищеного рівня цього цитокіну у жінок з полікістозом яєчників і вісцеральним ожирінням порівняно з жінками без ожиріння. Беручи до уваги, що запальні цитокіни, діючи через паракринні і аутокринні механізми, викликають інсулінорезистентність, ІЛ-18 може також бути залучений в патогенез цього стану у жінок з синдромом полікістозних яєчників. Підвищення ІЛ-18, можливо, пов'язане з ранніми атеросклеротичними змінами.

З іншого боку, виявлено, що поліморфізм генів, що кодують ФНП- α , рецептори ФНП II типу, сигнальну молекулу ІЛ-6 (gr 130), і генетична варіабельність гена, що кодує ІЛ-18, асоціюється з гіперандрогенією, СПКЯ, ожирінням і інсулінорезистентністю [172, 173, 174]. Підвищений рівень ІЛ-18, будучи потенційним маркером серцево-судинної смерті, може розглядатися як генетично обумовлений чинник [175]. Точні механізми взаємозв'язку ІЛ-18, метаболічних і гормональних порушень вимагають подальшого вивчення.

З'явилися дані про роль ЦД 36, скевенджер рецептора класу B, в розвитку ожиріння. Встановлено, що ЦД 36 залучений в процеси атеросклерозу, ангиогенезу, запалення і метаболізм ліпідів, діючи через скелетні м'язи, впливає на депо жирової тканини і транспорт 11β гідроксилстероїддегідрогенази-1 [176] і таким чином, відповідальний за кластеризацію множинної серцево-судинного ризику у хворих з АГ [177].

У трансгенних мишей надмірна експресія 11β гідроксилстероїддегідрогенази-1 селективно в жировій тканині призводить до розвитку вісцерального ожиріння, інсулінорезистентного ЦД, гіперліпідемії і гіперфагії, незважаючи на гіперпролактинемію [178]. На підставі цих досліджень і ряду інших, масштабу популяції, було запропоновано використовувати такі показники, як ЦД 36 і 11β гідроксилстероїддегідрогенази-1 як маркери запалення низького ступеня, які в доповнення до ФНП- α , СРБ і ІЛ-6 можуть передбачати ризик розвитку ожиріння, АГ і атеросклерозу.

Становить інтерес те, що нейротрансмітери, такі, як серотонін, дофамін і нейропептид- γ впливають на синтез проза-

пальних цитокінів шляхом своєї здатності змінювати вивільнення ацетилхоліну в мозку, що пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, але не протизапальних цитокінів ІЛ-10 як *in vitro*, так *in vivo* [76, 179].

Ацетилхолін є потенційним стимулятором утворення і вивільнення з ендотеліальних клітин оксиду азоту [180].

Таким чином, NO є нейротрансмітером, який впливає на споживання їжі. Серотонін, дофамін і NPY модулюють утворення NO в мозку. Фактор некрозу пухлин змінює метаболізм норадреналіну і концентрацію серотоніну і дофаміну в гіпоталамусі [181].

Є важливим взаємозв'язок між структурами мозку, рівнем глюкози і секрецією інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Тривала інфузія норадреналіну і серотоніну у вентромедіальні ділянки гіпоталамуса погіршує функцію острівців підшлункової залози, окрім цього встановлено, що у гіперінсулінемічних й інсулінорезистентних тварин визначається підвищений рівень норадреналіну і серотоніну в гіпоталамусі [182].

Таким чином, існує тісний взаємозв'язок між різними цитокінами, нейротрансмітерами, включно лептин і ацетилхолін, NO, нейрональними функціями і споживанням їжі [183].

Можливо, що підвищена концентрація прозапальних цитокінів в гіпоталамусі може ушкоджувати специфічні нейрони, чутливі до рівня глюкози і контролюючі секрецію інсуліну підшлунковою залозою. ФНП- α пригнічує сигнали для виживання клітин [184].

Отже, загибель нейронів, які розташовуються в центрах апетиту, насичення і відповідно регулюють накопичення жирової тканини в організмі, може призводити до втрати контролю над споживанням їжі. Ці процеси, можливо, є тригерами розвитку ожиріння [76].

Таким чином, запалення, що реалізовується через систему прозапальних цитокінів, факторів неспецифічного захисту, вносить свій вклад у розвиток ожиріння на рівні глобальних і локальних зв'язків регуляторних систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Charney E., Goodman M.C., McBride M. Childhood antecedents of adult obesity: do obese infants become obese adults? // *Engl. J. Med.* – 1975. – Vol. 245. – P. 6-9.
2. Fornon S.J., Thomas L.N., Filer L.J. et al. Food consumption and growth of normal infants fed milk based formulas // *Acta Paediat. Scand.* – 1971. – Suppl. 229. – P. 1-5.
3. Garn S.H., Bailey S.M., Cole P.E. Similarities between parents and their adopted children // *Am. J. Phys. Anthropol.* – 1976. – Vol. 45. – P. 539-563.
4. Garn S.H., Bailey S.M., Cole P.E., Higgins T.T. Level of education, income and a fatness in adults // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1977. – Vol. 30. – P. 721.
5. Wood S.C., Seeley R.J. Adiposity signals and the control of energy homeostasis // *Nutrition.* – 2000. – № 13. – P. 894-902.
6. Elmquist J.K., Elias C.F., Saper C.B. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight // *Neuron.* – 1999. – Vol. 22. – P. 221-232.
7. Anand B.K., Brobeck J.K. Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1951. – Vol. 77. – P. 323-324.
8. Astrup A., Andersen T., Henriksen O. et al. Impaired glucose-induced thermogenesis in skeletal muscle in obesity // *Int. J. Obes.* – 1987. – Vol. 11. – P. 51-66.
9. Bandini L.G., Schoeller D.A., Dietz W.H. Energy expenditure in obese and non obese adolescents // *Pediatr. Res.* – 1990. – Vol. 27. – P. 198-203.
10. Weyer C., Snitker S., Rising R., et al. Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerans in 916 subjects // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23 (7). – P. 715-722.
11. Bessard T., Schutz Y., Jequier E. Energy expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1983. Vol. 38 (11). – P.680-693.
12. Bandini L.G., Vu D., Must A. et al. Comparison of high-caloric, low-nutrient-dense food consumption among obese and non-obese adolescents // *Obes. Res.* – 1999. Vol. 7 (5). – P. 438-443.
13. Wells J.C. Is obesity really due to high energy intake or low energy expenditure? // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22 (11). – P. 1139-1140.
14. Shetty P.S., Jung R.T., James W.R.T. et al. Postprandial thermogenesis in obesity // *Clin. Sci.* – 1981. – Vol. 60. – P. 519-525.
15. Salas-Salvado J., Barenys-Manent M.A., Recasens G. et al. Influence of adiposity on thermic effect of food and exercise in lean and obese adolescents // *Int. J. Obes.* – 1993. – Vol. 17. – P. 717-722.

16. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat // *Proc. R. Soc. London Biol.* – 1053. – Vol. 140. – P. 579-592.
17. Seeley R.J., Schwartz M.W. Neuroendocrine regulation of food intake // *Acta Paediatr. Suppl.* – 1999. – Vol. 88. – P. 58-61.
18. Woods S.C., Chavez M., Park C.R. et al. The evaluation of insulin as a metabolic signal controlling behavior via the brain // *Neurosci Biobehav Rev.* – 1996. – Vol. 20. – P. 139-144.
19. Flatt J.P. Dietary fat, carbohydrate balance and weight maintenance: effects of exercise // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1987. – Vol. 45. – P. 296-306.
20. Flatt J.P., Ravussin E., Acheson K.J. et al. Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol. 76. – P. 1019-1024.
21. Horton T.J., Drougas H., Brachey A. et al. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62 (1). – P. 19-29.
22. Willett W.C. Is dietary fat a major determinant of body fat? // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 67. – P. 556S-562S.
23. Hellerstein M. K., Christiansen M., Kaempfer S. et al. Measurement of de novo lipogenesis in humans using stable isotopes // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 1841-1852.
24. Williams K.V., Mullen M.L., Kelley D.E., Wing R.R. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21 (1). – P. 2-8.
25. Lawton C.L., Wales J.K., Blundell J.E. Dietary fat and appetite control in obese female subjects // *Int. J. Obes.* – 1994. – Vol. 18. – P. 838.
26. Pi-Sunyer F.X. Effects of the composition of the diet on energy intake // *Nutr. Rev.* – 1990. – Vol. 48. – P. 94-105.
27. Bolton-Smith C., Woodward M. Dietary composition and fat to sugar rations in relation to obesity // *Int. J. Obes.* – 1994. – Vol. 18. – P. 820-828.
28. Astrup A., Buemann B., Western P. et al. Obesity as an adaptation to a high fat diet: evidence from a cross-sectional study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 59. – P. 350-355.
29. Helge J.W., Fraser A.M., Kriketos A.D. et al. Interrelationships between muscle fibre type, substrate oxidation and body fat // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23 (9). – P. 986-91.
30. Buemann B., Toubro S., Astrup A. Substrate oxidation and thyroid hormone response to the introduction of a high fat diet in formerly obese women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22 (9). – P. 869-77.

31. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.J. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature*. – 2000. – Vol. 404. – P. 661-671.
32. Woods S.C., Seeley R.J., Porte D.J. et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis // *Science*. – 1998. – Vol. 280. – P. 1378-1383.
33. Cone R.D. The central melanocortin system and energy homeostasis // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1999. – № 10. – P. 211-216.
34. Levin B.E. Arcuate NPY neurons and energy homeostasis in diet-induced obese and resistant rats // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. R382-R387.
35. Sand J.K., Thompson D.A., Dickinson C.J. et al. Characterization of agouti-related protein binding to melanocortin receptors // *Mol. Endocrinol.* – 1999. – № 13. – P. 148-155.
36. Hagan M.M., Rishing P.A., Pritchard I.M. et al. Long-term orexigenic effects of AgRP (83-132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. R47-R52.
37. Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J. et al. Gut hormonal PYY(3-36) physiologically inhibits food intake // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – P. 650-654.
38. Moran T.H. Cholecystokinin and satiety: current perspectives // *Nutrition*. – 2000. – № 16. – P. 858-865.
39. Moran T.H., Katz L.F., Plata-Salman C.R. et al. Disordered food intake and obesity in rate lacking cholecystokinin A receptors // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – P. R618-R625.
40. Yamamoto H., Lee C.E., Mareus J.N. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 43-52.
41. Miyawaki K., Yamada J., Ban N.N. et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity // *Nat. Med.* – 2002. – № 8. – P.738-742.
42. Kojima M., Hosoda H., Date J. et al. Ghrelin is a growth releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. – 1999. – Vol. 402. – P. 656-660.
43. Higgins S.C., Gueorguiev M., Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone // *Annals of Medicine*. – 2007. – Vol. 39. – P. 116-136.
44. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function // *physiological Reviews*. – 2005. – Vol. 85. – P. 495-522.
45. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 1714-1719.
46. Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans // *J. Clin. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5992-5995.

47. Yuldiz B.O., Suchard M.A., Wong M. et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – № 28. – P. 10434-10439.
48. Tschop M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induced adiposity in rodents // *Nature.* – 2000. – Vol. 407. – P. 908-913.
49. Wortley K.E., Anderson K.D., Garcia K. et al. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 8227-8232.
50. Douchet E., Pomerleau M., Harper M.E. Fasting and postprandial total ghrelin remain unchanged after short-term energy restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 4. – P. 1727-1732.
51. Boden G., Sargrad K., Homko C. et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes // *Annals of Internal Medicine.* – 2005. – Vol. 142. – P. 403-411.
52. Cowley M.A.A., Smith R.Q., Diano S. et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron.* – 2003. – Vol. 37. – P. 649-661.
53. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndromes // *Nat. Med.* – 2002. – № 8. – P. 643-644.
54. Poykko S.M., Kellokoski E., Horkko S. et al. – Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance hypertension and the prevalence of type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 2546-2553.
55. Lin J., Matsumura K., Fukuhara M. et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 977-982.
56. Zhang J., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologic // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – P. 425-432.
57. Cinti S., Frederick R.S., Lingazetti M.C. et al. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138. – P. 797-804.
58. Masuzaki H., Ogawa J., Sagawa N. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in human // *Nat. Med.* – 1997. – № 3. – P. 1029-1033.
59. Madej T., Boguski M.S., Bryant S.H. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokines // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 373. – P. 13-18.

60. Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F. et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 1435-1438.
61. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V. et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in human studies in viva and in vitro // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 699-701.
62. Rahmouni K., Morgan D.A., Morgan G.A. et al. Hypothalamic P13 kinase and MAP kinase differentially mediate regional sympathoactivation to insulin // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 652-658.
63. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A. et al. Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin // *Neurosci.* – 2003. – № 23. – P. 5998-6004.
64. Tartaglia I. The leptin receptor // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 6093-6096.
65. Kolaczynski J.W., Considine R.V., Ohannesian J.P. et al. Responses of leptin to short-term fasting and refolding in human // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 1511-1515.
66. Kolaczynski J.W., Ohannesian J.P., Considine R.V. et al. Response of leptin to short-term and prolonged over feeding in human // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 4162-4165.
67. Bates S.H., Stearns W.H., Dundon T.A. et al. STAT3 signaling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction // *Nature*. – 2003. – Vol. 421. – P. 856-859.
68. Niswender K.D., Schwartz M.W. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities // *Front. Neuroendocrinol.* – Vol. 203. – № 24. – P. 1-10.
69. Minokoshi K., Alquier T., Fukukawa N. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature*. – 2004. – Vol. 428. – P. 569-574.
70. Schwartz M.W., Seeley R.J. Seminars in medicine of the Beth Israel Deacon and Medical center. Neuroendocrine responses for starvation and weight loss // *N. Eng. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1803-1811.
71. Haynes N.G., Morgan D.A., Djalali A. et al. Activation of melanocortin-4 receptors enhances thermogenic sympathetic nerve activity to brown adipose tissue // *Hypertension*. – 1998. – № 32. – P. 620.
72. Seeley R.J., Woods S.C. The brain and regulation of body weight // *Heart and Metabolism Obesity*. – 2002. – № 17. – P. 4-8.
73. Mizumo T.M., Kleopoulos S.P., Bergen H.T. et al. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin // *Nature*. – 1998. – Vol. 47. – P. 294-297.

74. Mantzoros C.S. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake // *Med. Psychiatry*. – 1999. – № 4. – P. 8-12.

75. Kristensen P., Judge M.F., Thim L. et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 72-76.

76. Das U.N. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? // *Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 227. – P. 987-997.

77. Fruhbeck G., Gomes-Ambrosi J., Muruzabal T.J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. E 827-E 847.

78. Loetscher H., Pan V-CE, Lahm H.W. et al. Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor // *Cell*. – 1990. – Vol. 61. – P. 351-359.

79. Heller R.A., Song K., Onasch M.A. et al. Complementary DNA cloning of a receptor for tumor necrosis factor and demonstration of shed form of the receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – Vol. 87. – P. 6151-6155.

80. Walach D., Varfolomeev E.E., Malinin M.L. et al. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms // *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 331-367.

81. Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H.W., Goeddel D.V. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death // *Cell*. – 1993. – Vol. 74. – P. 845-853.

82. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1717-1725.

83. Asheulova T., Kovalyova S. Tumor necrosis factor- β in hypertensive patients: relation to the left ventricular mass // *European Heart Journal: XXII Congress of the European Society of Cardiology*. – 2000. – P. 99.

84. Ащеулова Т.В. Фактор некрозу пухлин- α та маса міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2001. – № 1. – С. 29-31.

85. Kovalyova O., Nyzhegorodtseva. Left ventricular remodeling and tumor necrosis factor-alpha on hypertension // *European Journal of Echocardiography*. – 2002. – Vol. 3 (Suppl. 1). – P. S15.

86. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Цитокины и ремоделирование миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии: Кардиология, основанная на доказательствах // *Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов*. – 2000. – С. 139.

87. Kovalyova O., Asheulova T. Tumor necrosis factor-alpha activity in hypertensive patients // *Archives des maladies du Coeur et des Vaisseaux*. – 2002. – T. 95. – № special III. – P. 78.

88. Asheulova T., Kovalyova O. Influence of tumor necrosis factor- α activity on left ventricular systolic function in hypertension // 3th International Congress on Coronary Artery Disease «From prevention to intervention». – 2000. – P. 76.
89. Asheulova T., Kovalyova O. TNF-alpha and vessel remodeling at hypertensive patients // *Medicine at the turn of Millennia*. – 2000. – P. 17.
90. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Лепеева Е.А. Фактор некроза опухоли- α при артериальной гипертензии // *Матеріали VI Конгресу кардіологів України: Тези наукових доповідей*. – 2000. – С. 148-151.
91. Festa A., D'Agostino R.Jr., Howard G et al Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 42-47.
92. Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M. et al. Serum concentration of tumor necrosis factor at obese women // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. – № 22 (Suppl. 7). – P. 66.
93. Spiegelman B.M., Hotamisligil G.S. Through thick and thin: wasting, obesity and TNF-alpha // *Cell*. – 1993. – Vol. 73. – P. 625-627.
94. Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M. et al. Serum concentration of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity // *Int. J. Obesity*. – 2000. – № 24. – P. 1392-1395.
95. Mohamed Ali, Goodrick S., Bulmer K. et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vitro // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 82. – P. 971-975.
96. Winkler G., Kiss S., Keszthelyi L. et al. Expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentration and C-peptide level // *Pour. J. Endocrin.* – 2003. – Vol. 143. – P. 129-135.
97. Hauner H., Behder M., Haastert B. et al. Plasma concentration of soluble TNF- α receptors in obese subjects // *Int. J. Obes.* – 1998. – Vol. 22. – P. 1239-1243.
98. Olszanecka-Glinianowicz M., Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J. et al. Serum concentration of nitric oxide, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53. – № 10. – P. 1268-1273.
99. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Janowska J. et al. Serum NO (nitric oxide) and TNF- α in obesity // *Int. J. Obes.* – 2001. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. S129 (abstract).
100. Dzienis-Straczkowska S., Straczkowski M., Stepień Z. et al. Soluble tumor necrosis factors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance // *Diabetes*. – 2003. – Vol. – 26. – P. 875-880.

101. Fernander-Real J.M., Broch M., Ricart W. et al. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47. – P. 1757-1762.
102. Kern P.A., Saghizadeh M. et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 2111-2119.
103. Hotamisligil G.S., Arner P. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 2409-2415.
104. Pape M.E., Kim K.H. Transcriptional regulation of acetyl coenzyme A carboxylase gene expression by tumor necrosis factor in 3OA-5 preadipocytes // *Mob. Cell. Biol.* – 1989. – № 9. – P. 974-982.
105. Saghizadeh M., Ong J.M., Barvey W.T. et al. The expression of TNF- α by human muscle: relationship to insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 1111-1116.
106. Hotamisligil G.S., Amer P., Caro J.F. et al. Increased adipose tissue expression of Tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 2409-2415.
107. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science*. – 1993. – Vol. 5091. – P. 87-91.
108. Xu H., Barner G.T., Vang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1821-1830.
109. Greenberg A.S., McDaniel M.L. Identifying link between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Europ. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. – Suppl. 3. – P. 24-34.
110. Paquot N., Castillo M.J., et al. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fe fusion protein in obese insulin-resistant patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1316-1319.
111. Saghizadeh M., Ong J.M., Garvey W.T. et al. The expression of TNF- α by human muscle. Relationship to insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 1111-1116.
112. Asheulova T., Kovalyova O. Role of tumor necrosis factor- α in obesity-associated insulin resistance in human hypertension // *Thirteenth European Meeting on Hypertension*. – 2003. – P. S280.
113. Pausova Z., Tremblay J., Hawet P. Gene-environment interactions in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 1999. – № 1. – P. 42-50.

114. Allison D.B., Heshka S., Neale M.C. et al. Genetic, environmental, and phenotypic links between body mass index and blood pressure among women // *Am. J. Med. Genet.* – 1995. – Vol. 55. – P. 335-341.
115. Pausova Z., Deslaurils B., Gandet D. et al. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 14-19.
116. Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamäki J. et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin cytokines and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome // *Circulation.* – 2000. – Vol. 110. – P. 3842-3848.
117. Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how and why? // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 9. – P. 2146-2152.
118. Choi J.W., Pai S.H., Kin S.K. et al. Increases in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P.1106-1109.
119. Elizalde M., Ryden M., van Harmelen V. et al. Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese human // *J. Lipid. Res.* – 2000. – Vol. 41. – P. 1244-1251.
120. Perreault M., Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protection against obesity-linked insulin resistance in muscle // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1138-1143.
121. Ziccardi P., Nappo F., Giugliano G. et al. Reduction of inflammatory cytokine concentration and improvement of endothelial function in obese women after weight loss over one year // *Circulation.* – 2001. – Vol. 105. – P. 804-809.
122. Nicoletti G., Giugliano G., Pontillo A. et al. Effect of multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26. – P. 5-8.
123. Kahaleh M.B., Fan P.S. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1997 – № 15. – P. 157-161
124. Winkler G., Lakatos P., Salamon F. et al. Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance // *Diabetic Med.* – 1999. – Vol. 16. – P. 207-211.
125. Perlmutter D.N. IFN Beta 2/IL-6 is one several of cytokines that modulate acute phase gene expression in human hepatocytes and human macrophages // *Ann. N. J. Acad. Sci.* – 1989. – P. 557332-557341.
126. Ikeda U., Ikeda M., Oohara T. et al. Interleukin-6 stimulates growth of vascular smooth muscle cells in PDGF-dependent manner // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. H1713-H1717.

127. Ikeda U., Ikeda M., Seino J. et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on rat vascular smooth muscle cells by pro-inflammatory cytokines // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 104. – P. 61-68.
128. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Human subcutaneous adipose tissue releases IL 6 but not TNF in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 4196-4200.
129. Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S. Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 847-850.
130. Bastard J.P., Jardel C., Delattre J. et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2221-2222.
131. Wallenius V., Wallenius K., Ahren B. et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity // *Nat. Med.* – 2002 – № 8. – P. 75-79.
132. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1796-1808.
133. Vozarova B., Weyer C., Hanson K. et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action and insulin secretion // *Obes. Res.* – 2001. – № 9. – P.414-417.
134. D'Avolio A., Angeli A. Cytokines and type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Med. Assoc.* – 2001. – Vol. 286. – P. 2233.
135. Vozarova B., Fernandes-Real J.M., Knowler W.C. et al. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians // *Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 112. – P. 409-413.
136. Frohlich M., Imhof A., Berg G. et al. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome; a population-based study // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23. – P. 1835-1839.
137. Ковальова О.М., Кравчун П.Г., Дем'янець С.В. Роль С-реактивного білка у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин // *Журнал АМН України*. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 35-49.
138. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 306. – P. 973-979.
139. Kaenig W., Froelich M., Sund M. et al. C-reactive protein (CRP) predicts risk of coronary heart disease (CHD) in healthy middle-aged men: results from the Monica-Ausborg Cohort Study, 1984/85-1992. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96 (suppl. 8). – P. 199.

140. Kuller L.H., Tracy P.R., Shaten J. et al. For the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144. – P. 537-547.
141. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 430-436.
142. Judkin J.S., Umari M.K., Humphries S.E. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol. 148. – № 2. – P. 209-214.
143. Visser M., Bouter L.M., Mc Quillan G.M. et al. Elevated C-reactive protein in overweight and obese adults // *J. Am. Med. Ass.* – 1999. – Vol. 282– P. 2131-2135.
144. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M. et al. Low grade systemic inflammation in overweight children // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1-6.
145. Ковалева О.Н., Герасименко Е.В. Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома // *Врачебная практика.* – 2004. – № 4. – С. 57-62.
146. Lemieux I., Pascot A., Prud'Homme D. et al. Elevated C-reactive protein, another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – № 21. – P. 968-970.
147. Heilbronn L.K., Noakes M., Clifton P.M. Energy restriction and weight loss on very-low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese healthy women // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – № 21. – P. 968-970.
148. Gerasymenko O., Kovalyova O. The link between obesity and inflammation in hypertensive patients // *Fifteenth European Meeting on Hypertension.* – 2005. – № 17/21. – P. 335.
149. Levashova E.V., Kobalava Z.D., Kotovskay V.V., Karaulova V.L. Cytokines levels in patients with different types of left ventricular hypertrophy // *Sixteenth European Meeting on Hypertension.* – Madrid. – June 12-15, 2006. – P. 49.
150. Gerasymenko O., Kovalyova O. The level of interleukin-6 and C-reactive protein in different typer of remodeling of miocardium in essential hypertension // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 24 (suppl. 4). – P. 378.
151. Ferrannini E., Natali A., Bell P. et al. On behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypertension in obesity // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1166-1173.
152. Hak A.E., Stehouwer C.D.A., Bots M.L. et al. Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – № 19. – P. 1986-1991.

153. Chu N., Kong A.P.S., Kim D.D. et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 542-548.
154. Mc Laughlin T., Abbasi F., Lamendola C. et al. Differentiation between Obesity and Insulin Resistance in the Association with C-reactive protein // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2908-2912.
155. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 391-397.
156. Kovalyova O., Gerasymenko O. The level of interleukin-6 and C-reactive protein in patient with metabolic syndrom // *Sixteenth European Meeting on Hypertension*. – 2006. – P. 214.
157. Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.V. C-reactive protein, the metabolic syndrom and prediction of cardiovascular event in the Framingham Offspring Study // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 380-385.
158. Schmidt M.I., Duncan B.B., Sharett A.R. et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1649-1652.
159. Pradhan A.D., Manson J.E., Rafai N. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type diabetes mellitus // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 327-334.
160. Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1179-1182.
161. Festa A., Hanley A.J.G., Russell P. et al. Inflammation in the Prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1822-1830.
162. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angine // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 24-30.
163. Whitman S.C., Ravisankar P., Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E (-/-) mice through release of interferon- γ // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. E34-E38.
164. Eptosito K., Pontillo A., Di Palo C. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 1799-1804.
165. Legro R.S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? // *Endocr. Rev.* – 2003. – № 24. – P. 302-312.

166. Solomon C.G. 1999 The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risk // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1999. – № 28. – P. 247-263.
167. Christian R.S., Damesic D.A., Behrenbeck T. et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2562-2568.
168. Guzik D.S., Tabbott E.O., Sutton-Tirrell K. et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 1224-1229.
169. Lakhani K., Seifalian A.M., Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 81-85.
170. Tyrrell K. et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – № 20. – P. 2414-2421.
171. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carrtero J.I., Villuendas G. et al. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: Relationship to Insulin Resistance and to Obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 806-811.
172. Escobar-Morreale H.F., Calvo R.M., Sancho J. et al. TNF- α and hyperandrogenism: a clinical, biochemical and molecular genetic study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 3761-3767.
173. Peral B., San Millan J.L., Castello R. et al. The methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 3977-3983.
174. Escobar-Morreale H.F., Calvo R.M., Villuendas G. et al. Association of polymorphism of the interleukin-6 receptor complex with obesity and with hyperandrogenism // *Obes. Res.* – 2003. – № 11. – P. 987-996.
175. Kretowski A., Kinalska I. Serum levels of interleukin-18 – a potential marker of cardiovascular death could be determined by genetic predisposition // *Circulation.* – 2003. – Vol. 106. – P. e206-e207.
176. Febbraio M., Hajjar D.P., Silverstein R.L. CD36: a class of scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P.785-791.
177. Pravenes M., Zdek V., Simakova M. et al. Genetics of CD36 and the clustering of multiple cardiovascular risk factor in spontaneous hypertension // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1651-2657.

178. Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H. et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome // *Science*. – 2001. – Vol. 294. – P. 2166-2170.
179. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P. 458-462.
180. Xu Z., Tong C., Eisenach J.C. Acetylcholin stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol. 85. – P. 107-111.
181. Cho L., Tsunoda M., Sharma R.P. Effects of endotoxin and tumor necrosis factor- α on regional neurotransmitters in mice // *Nat. Toxins*. – 1999. – № 7. – P. 187-195.
182. Liang J., Luo S., Cinotta A.H. Long-term infusion of norepinephrine plus serotonin into the ventromedial hypothalamus impairs pancreatic islet cell function // *Metabolism*. – 1999. – Vol. 48. – P. 1287-1289.
183. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? // *Nutrition*. – 2001. – № 17. – P. 953-966.
184. Venters H.D., Dantzer R., Kelley K.W. A new concept in neurodegeneration: TNF- α is a silencer of survival signals // *Trends. Neurosci*. – 2000. – № 23. – P. 175-180.

РОЗДІЛ 2

**КЛАСИФІКАЦІЇ ОЖИРІННЯ
І ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ
АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ**

Основні вимоги до класифікації ожиріння, як і будь-якої іншої патології, достатньо чітко сформулював А.И. Клиорин [1]. За його визначенням, «...главное в классификации – это учет этиологии и патогенеза отдельных форм, входящих в группу рассматриваемых заболеваний, а также характеристика соответствующих им клинических симптомов, позволяющих дифференцировать отдельные формы и таким образом обеспечить возможность выбора оптимального лечения. Существенное значение имеет возможность оценки прогноза заболевания, а в тех случаях, когда велика роль наследственной обусловленности и предрасположенности, – определение прогноза потомства».

В даний час немає єдиної і загально визнаної класифікації ожиріння, яку можна було б покласти в основу диференційованого лікування цього захворювання. Відсутність задовільної класифікації ожиріння Л.Б. Сейленс пов'язує з тим, що ця гетерогенна група розладів має в більшості випадків нез'ясовану етіологію [2]. Власну класифікацію (табл. 2.1) автор вважає спробою відображення тих елементів, які важливі як або основні, або супутні відносно розвитку і/чи підтримки ожиріння.

Аналізуючи класифікацію Л.Б. Сейленс, слід зазначити, що в ній відсутній чіткий поділ ожиріння на первинне і вторинне, при цьому велику увагу приділено генетичним і аліментарним чинникам в розвитку даної патології. Звертає на себе увагу також те, що дисфункція гіпоталамуса й ендокринні порушення представлені як різні причини ожиріння, хоча до патології гіпоталамуса віднесені і його функціональні зміни, що викликають гіперінсулінемію.

Класифікація ожиріння (за Л.Б. Сейленс, 1985) [2]

I. Етіологічна
<p><i>А. Дисфункція гіпоталамуса</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пухлини 2. Запалення 3. Травма і пошкодження при операції 4. Підвищений внутрішньочерепний тиск 5. Функціональні зміни, що викликають гіперінсулінемію (?) <p><i>Б. Ендокринні порушення</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Надлишок глюкокортикоїдів: синдром Кушинга 2. Дефіцит тиреоїдних гормонів: гипотироз 3. Гіпопітуїтаризм 4. Недостатність статевих залоз: первинний і вторинний гіпогонадізм 5. Гіперінсулінізм: інсулінома, надлишок екзогенного інсуліну <p><i>В. Генетичні чинники</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Уроджена схильність до ожиріння 2. Генетичні синдроми, пов'язані з ожирінням: <ol style="list-style-type: none"> а) Синдром Прадера-Віллі б) Синдром Альстрома в) Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бідля г) Синдром Морганьї-Морелла: внутрішній фронтальний гіперостоз д) Синдром Дауна (?) е) Псевдо- і псевдопсевдогіпопаратироз (?) <p><i>Г. Чинники харчування</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чинники харчування матері (?) 2. Вид вигодовування дитини (?) <p><i>Д. Лікарські чинники</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Фенотіазини 2. Інсулін 3. Кортикостероїди 4. Ципрогептадин 5. Трициклічні антидепресанти
II. Морфологічна
<p><i>А. Гіперциллюлярно-гіпертрофічне ожиріння: початок в ранньому віці, різкий ступінь ожиріння</i></p> <p><i>Б. Гіпертрофічне ожиріння з нормальним числом клітин: пізніший початок, менш виражене ожиріння</i></p>
III. За чинниками патогенезу
<p><i>А. Сімейний вплив</i></p> <p><i>Б. Гіподинамія</i></p>

<i>В. Чинники дієти: характер харчування, вид дієти</i>
<i>Г. Соціально-економічний вплив</i>
<i>Д. Освіта</i>
<i>Е. Культурно-етнічні</i>
<i>Ж. Психологічні чинники</i>

Примітка. (?) – символ, що відображає ставлення автора класифікації до достовірності даного положення.

Диференціювання ожиріння на первинне і вторинне передбачене в більшості запропонованих його класифікаціях, при цьому використані різні терміни для позначення первинного ожиріння і підходи до його діагностики. Так, М.Н. Егоров і Л.М. Левитский [3] дану форму ожиріння розглядають як аліментарне ожиріння або «хворобу загального харчування». Крім первинно-гіпераліментарного, до первинного ожиріння віднесені дезрегуляційні (з порушенням харчового режиму), конституціонально-спадкові й змішані («ожиріння пенсіонерів», післядистрофічне ожиріння) форми.

У класифікації J. Lozinski [4] первинне ожиріння поділено на аліментарне, спонгіозне, післяопераційне і конституціональне або спадкове. Спонгіозна форма первинного ожиріння, за J. Lozinski, розвивається у людей, які зловживають солями і вуглеводами. При цій формі ожиріння хворі не втрачають масу тіла без призначення сечогінних препаратів. J. Masek et al. [5] пропонують розрізняти первинне і вторинне ожиріння з поділом останнього на ендокринне і гіпоталамічне.

В.Г. Баранов і М.М. Тушинская [6] первинне ожиріння позначають як спонтанне (есенціальне), протиставляючи йому вторинне ожиріння як наслідок різних патологічних процесів. На думку авторів, термін «аліментарне ожиріння» є неправильним, оскільки «...любое избыточное накопление жира в организме возникает вследствие преобладания прихода энергии над расходом, то есть является результатом передания, а, следовательно, может быть названо алиментарным. Избыток прихода энергии с пищей над расходом, то есть алиментарный фактор, имеет место как при первичных фор-

мах ожирения, когда начальный фактор патогенеза так и остается неизвестным, так и в период прогрессирующего накопления жира при различных формах вторичного ожирения, когда первичный фактор патогенеза может и должен быть установлен. Поэтому номенклатура – «алиментарное ожирение» вводила бы в сторону от необходимости максимально возможного уточнения патогенеза заболевания».

Автори велику увагу приділили захворюванням, що характеризуються поєднанням ожиріння з ознаками ендокринної патології. Зокрема, виділені клінічні й гормональні особливості, що дозволяють виключити хворобу і синдром Іценка-Кушинга у жінок з ожирінням за наявності гіпертрихозу, порушень менструального циклу й артеріальної гіпертензії, а також у хворих юнацького віку з ожирінням, множинними рожевими стріями в ділянці плечей, основи грудних залоз, таза і стегон.

Відмічена також спільність патогенезу «спонтанного» ожиріння та адипозо-генітальної дистрофії, що полягає в ураженні гіпоталамуса із залученням центрів, що регулюють апетит. Проте звернена увага на те, що «...при адипозо-генітальної дистрофії процес захватывает также и те отделы гипоталамуса, которые обеспечивают продукцию гонадотропинов и нормальное развитие половых желез».

Виділення первинного, трьох форм вторинного (церебральної, дієнцефальної та ендокринної), а також змішаного ожиріння і рідкісних його форм передбачено в класифікації ожиріння у дітей, запропонованій Ю.А. Князевим і А.В. Картелишевым [7]. Авторами запропоновано також поділ первинного ожиріння на аліментарне і конституціонально-екзогенне, причому останнє представлено у вигляді трьох форм, що розрізняються клінічно: простої, перехідної та ускладненої.

У походженні конституціонально-екзогенного ожиріння Ю.А. Князев і А.В. Картелишев провідну роль відводять генетичному чиннику, який, на їх думку, визначає як стабільні (збільшення числа жирових клітин), так і лабільні (збільшення об'єму жирових клітин) особливості процесу ожиріння.

Наявність сімейної обтяженості з ожиріння у 100 % хворих з конституціонально-екзогенним ожирінням і її відсутність у випадках аліментарного ожиріння автори розглядають як вирішальні диференціально-діагностичні ознаки. На необгрунтованість такого підходу вказує А.И. Клиорин [1], який первинне ожиріння позначає терміном «просте ожиріння», виділяючи дві його форми – конституціонально-екзогенну й екзогенну. Таку думку А.И. Клиорин мотивує тим, що «...рецессивное наследование признака именно тем и характеризуется, что последний проявляется только у гомозигот, предшествующие поколения оказываются здоровыми. Таким образом, если речь идет о рецессивном наследовании признаков, которые обуславливают развитие ожирения у ребенка, то в отсутствие семейной отягощенности следует диагностировать конституционально-экзогенное, но не алиментарное ожирение».

Назву «конституціональне ожиріння» И.Б. Хавин пропонує замінити терміном «сімейне ожиріння», оскільки вважає, що «...конституция организма определяется его существенными неотъемлемыми признаками, к которым ожирение, даже наследственное, не может быть отнесено» [8].

Доцільність використання назви «сімейне ожиріння» автор обгрунтовує також тим, що дане поняття не викликає тривоги і приреченості у кожного з членів такої сім'ї, оскільки фактично успадкований патологічний жировий обмін не завжди знаходить свій фенотипічний прояв.

Разом із сімейним ожирінням, за етіологічними чинниками И.Б. Хавин розрізняє ендокринне і нейрогенне ожиріння. Два останніх із вказаних видів ожиріння зумовлені, відповідно, ендокринною і нейрогенною патологією, що порушує регуляцію жирового обміну у бік накопичення жиру. Сімейне ожиріння, на думку автора, генетично зумовлене такими ж, але менш вираженими нейрогуморальними зрушеннями, що позначаються тільки на жировому обміні.

Передбачений у наведених класифікаціях поділ первинного ожиріння на аліментарну (екзогенну) і конституціональ-

ну (конституціонально-екзогенну) форми відповідає сучасним уявленням. В даний час доведено, що первинне ожиріння, безумовно пов'язане з аліментарними чинниками, розвивається через порушення нормального фізіологічного зв'язку між гіпоталамусом і жировими клітинами, коли підвищується установча точка ліпостатичного механізму, що регулює масу тіла [9]. Звичка переїдати може порушити роботу ліпостата і змінити його настройку, а спадкові чинники в більшості випадків зумовлюють схильність хворих до первинного ожиріння. На основі цього можна зробити висновок, що первинність ожиріння допускає можливість існування двох його варіантів. В одних випадках, що не мають конституціональної основи, безпосередньою причиною ожиріння є надмірне споживання їжі у поєднанні з малорухливим способом життя, в інших – основним чинником, що регулює індивідуальну масу тіла, є генетична схильність, закріплена в ході еволюції людини як біологічного виду.

Існує уявлення про те, що за збалансованість енергетичного обміну доцільним є виділення трьох типів людей, аналогічно трьом типам конституції: 1) «організм-транжир» з дуже низькою потенційною здатністю до депонування енергії, 2) організм з ідеальним енергетичним балансом і 3) «організм-Гобсек» з підвищеним депонуванням енергії [10]. Особи з енергетичним обміном третього типу («організм-Гобсек») становлять основу групи із спадково зумовленою конституціональною схильністю до ожиріння, оскільки особливості їх енергетичного обміну закріплені еволюційно. Можливість запасання в організмі жиру мала вкрай важливе значення в розвитку людини. Існує досить переконлива теорія, згідно з якою у найбільш пристосованих до виживання представників первісних общин («мисливців-збирачів»), змушених покладатися на циклічну доступність харчових ресурсів за принципом «бенкет або голод», поступово розвинувся «економний генотип» [11]. Цей термін застосовують для позначення гена або комплексу генів, що забезпечують зменшення утилізації енергії при надмірному надходженні в організм поживних речовин і, навпаки, підтримку

рівня енергообміну при нестачі харчування. В даний час зі зміною способу життя в сучасному суспільстві (постійне і надмірне харчування, гіподинамія) у багатьох популяцій пов'язаний високий ступінь схильності до ожиріння [12].

Етнічні відмінності в частоті ожиріння мають цілий ряд підтверджень [13]. Так, поширеність ожиріння у жінок негроїдної раси вища, ніж у жінок європеїдної. Виявлена також велика частота зустрічальності ожиріння серед мешканок США мексиканського походження.

Епідеміологічні дослідження виявили етнічні відмінності й у розподілі жирової тканини. Відмічено, зокрема, що південно-азіатська група особливо схильна до розвитку абдоминального ожиріння і пов'язаних з ним метаболічних порушень.

Генетична зумовленість ожиріння підтверджується результатами порівняльних досліджень груп дітей, які мають однакові початкові зросто-вагові показники [14]. Так, при однаковій калорійності їжі й фізичній активності енергетичні витрати дітей, у яких хоча б хтось з батьків страждав від ожиріння, склали тільки 80 % від енергетичних витрат дітей, у яких батьки мали масу, близьку до ідеальної. При цьому зниження калорійності їжі у дітей першої групи дозволяло зберігати стабільну масу тіла, тоді як призначення їм фізіологічної для їх віку дієти викликало прогресуюче збільшення маси тіла. При отриманні дітьми другої групи навіть зайвих калорій збільшення маси тіла у них не спостерігалось.

Таким чином, при ожирінні, що є генетично опосередкованим захворюванням, точкою прикладання дії генетичного компонента є обмін речовин. Теорія порушення обміну речовин має незаперечні докази, оскільки загальновідомо, що при споживанні їжі, однакової за калорійністю, а також розподілом білків, жирів і вуглеводів, в одних людей маса тіла збільшується, а в інших – ні. З цього виходить, що розвиток ожиріння пов'язаний з порушенням механізму, який забезпечує баланс між отриманими калоріями і калоріями, що витрачаються.

Як одна з причин такого дисбалансу розглядається генетично опосередкований дефект термогенезу, представлено-

го такими складовими: 1) фізичною активністю; 2) метаболічним термогенезом (природними реакціями метаболізму); 3) дієтазалежним термогенезом (введенням в організм калорій); 4) терморегуляторним термогенезом (теплом, що спонтанно виділяється для підтримки постійної температури тіла).

У вивченні патогенезу ожиріння найбільший інтерес викликає метаболічний термогенез, який являє собою тепло, що виділяється в результаті всіх фізико-хімічних перетворень речовин в організмі. При дослідженні реакції на норадреналін, введення якого людині викликає підвищення основного обміну, у хворих з ожирінням його термічний ефект був істотно зниженим, що послужило основою для використання симпатоміметиків у лікуванні ожиріння.

Спадкову схильність до ожиріння пов'язують з генетично зумовленим зниженням здатності до окиснення жирів [15, 16]. Однією з можливих причин цього може бути зміна складу м'язових волокон [17]. Основна маса жиру, як відомо, окиснюється в оксидативних волокнах, тоді як глікемічні волокна позбавлені здатності окиснювати жир. Переважання цього виду волокон в м'язах знижує процеси окиснення жирів, з чим пов'язують ожиріння у представників деяких племен при переході до цивілізованого способу життя [17]. За даними А. Kriketos et al., в індійців Піма, для яких характерна висока частота ожиріння та інсуліннезалежного ЦД, маса жиру позитивно корелює з кількістю гліколітичних і негативно – з кількістю оксидативних волокон [18]. Згідно з даними Van Baak, в осіб, які походять із сімей з частою зустрічальністю ожиріння, призначення дієти з високим вмістом жиру приводить до швидшого наростання маси тіла, ніж в контрольній групі [16]. Це, на думку автора, підтверджує знижену здатність до окиснення жиру в осіб із спадковою схильністю до ожиріння, що робить їх беззахисними навіть перед звичайною кількістю жиру в їжі.

Великий внесок у вивчення патогенезу конституціонально-екзогенного ожиріння зробили Ю.А. Князев і А.В. Картелишев [19, 20]. Проведене ними багаторічне вивчення клініко-генеалогічних і гормонально-обмінних паралелей у хворих з конститу-

ціонально-екзогенним ожирінням і в здоровому контролі дозволило засвідчити наявність в популяції специфічного генотипу, названого «adiposus-генотипом», який реалізується в ожиріння при дії «сприятливих» екзогенних чинників. На думку авторів, adiposus-генотип включає морфологічну і функціональну ланки. До морфологічної ланки віднесено перш за все збільшене число жирових клітин (стабільний, незалежний від екзогенних впливів чинник), яке передається в поколіннях, і успадковану здатність кожного адипоцита до безперешкодного збільшення жиронакопичення за рахунок наростання об'єму (лабільний, залежний, головним чином, від аліментарних дій чинник). Морфологічна ланка adiposus-генотипу включає також зменшення загальної кількості клітин слизової оболонки кишечника при різкому збільшенні об'єму кожної з них і ряд інших ще не до кінця вивчених чинників, що зумовлюють морфологічну некомпетентність клітини (тканини – системи).

Фізіологічна ланка adiposus-генотипу представлена: 1) патологічною гіперліпосинтетичною спрямованістю метаболізму в цілому (в основному вуглеводів); 2) наявністю ізольованих або асоційованих ензимних дефектів (наприклад, активацією синтетази жирних кислот); 3) збільшенням активного всмоктування, кінетики і максимальної швидкості поглинання ряду речовин в кишечнику, що «готує» організм до приймання великої кількості їжі; 4) успадкуванням певних біоритмів життєдіяльності; 5) рядом ще не до кінця уточнених чинників, що зумовлюють функціональну некомпетентність адипоцита.

Процес фенокопіювання adiposus-генотипу реалізується в умовах дії екзогенних (частіше аліментарних) провокуючих чинників (впливи середовища) і проходить ряд етапів, основними з яких є регуляторна і метаболічна дезінтеграція, гормональний дисбаланс і дискомпетенція периферії (зміна тканинної чутливості до адекватних дій метаболітів і гормонів). У результаті спостерігається зміщення вправо рівноваги в системі «ліполіз-ліпосинтез», що має адаптаційний характер.

Маніфестація процесу в явний клінічний синдромокомплекс настає при зриві адаптації під впливом постійної дії се-

редовищних чинників і характеризується появою патологічних адаптивних і клінічних синдромів.

Важлива роль спадкової схильності до розвитку ожиріння підтверджується відкриттям численних генів і їх мутацій, що відповідають за метаболізм вуглеводів і жирів. Це знайшло своє відображення в наведеній нижче класифікації ожиріння М.М. Балаболкина і співавт. [21], в якій виділяють такі його форми (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Класифікація ожиріння (М.М. Балаболкин і співавт.) [21]

Первинне або есенціальне ожиріння
<i>А. Звичайне або просте ожиріння (полігенної природи)</i>
<i>Б. Моногенні форми ожиріння:</i>
а) мутація гена лептину;
б) мутація гена рецептора до лептину;
в) мутація гена POMC;
г) мутація гена карбоксипептидази E;
д) мутація гена прогормональної конвертази-1;
е) мутація гена PPAR γ 2;
є) мутація гена рецептора 4-го типу до меланокортину
Вторинне ожиріння
<i>А. Нейроендокринне ожиріння:</i>
а) гіпоталамічне (пухлини, травми, запалення, пухлина й інші ураження гіпоталамуса);
б) синдром Кушинга;
в) гіпотироз;
г) гіперінсулінізм;
д) синдром полікістозних яєчників;
е) гіпогенітальне
<i>Б. Ожиріння у поєднанні із затримкою психічного розвитку при генетичних синдромах:</i>
а) синдром Прадера-Віллі (Prader-Willi);
б) уроджена остеодистрофія Олбрайта (Albright's hereditary osteodystrophy);
в) синдром Лоренса-Муна-Бідля (Laurence-Moon-Biedl) і Борде-Бідля (Bardet-Biedl);
г) синдром Олстрема (Alstrom);
д) синдром Бордсона-Форшмана-Легмана (Borjeson-Forsman-Lehmann);
е) синдром Когена (Cohen);
є) синдром Карпентера (Carpenter)

Диференціювання конституціонально-екзогенного ожиріння та аліментарної його форми, що не має конституціональної основи, вельми складне. Разом із тим, виділення форм ожиріння, що розрізняються ступенем спадкової обтяженості, є практично значущим з урахуванням перспективи проведення профілактичних заходів.

Поняття «спадкова схильність» асоціюється з поняттям «конституція», коли йдеться про індивідуальні, закріплені еволюційно морфоконституціональні особливості, і надлишок жиру в організмі можна умовно віднести до фізіологічного. За визначенням М.В. Черноруцького [22], конституція «...это совокупность свойств, определенным образом организованных и связанных друг с другом в одно целое. Конституция – это план организма, план его строения и функционирования. В этом смысле в конституции можно различать: 1) неизменяемое, унаследованное организмом, так сказать, филогенетическое ядро – **генотип** и 2) приобретаемые в течении онтогенетического развития наслоения – **паратип**. Но эти две части конкретной индивидуальности практически неотделимы одна от другой, так как невозможно отличить, где кончается унаследованное, и где начинается приобретенное. Поэтому с клинической точки зрения будет правильно отказаться от разделения генотипических свойств от паратипических и брать организм таким, каков он есть, то есть, во всей совокупности его наследственных и приобретенных свойств и особенностей – брать его, как **фенотип**».

Більше 70 років тому був виділений дигестивний соматотип, схильний до надмірного відкладання жиру [23], до особливостей якого віднесена коротконогість. Протилежний йому астеноїдний соматотип при малому початковому вмісті жиру в організмі не схильний до розвитку ожиріння і характеризується довгоногістю. За даними А.И. Клиорина і В.П. Чтецова [24], кількість жиру в організмі, яка залежить від типу соматичної конституції, збільшується в такій послідовності: астеноїдний – торакальний – м'язовий – дигестивний тип.

До конституціональних показників дітей, схильних до надмірної маси, Л. Уилкинс відносить великий кістяк, широкі

плечі, груди і стегна, більший зріст з кістковим розвитком, що перевищує хронологічний вік [25].

У дослідженнях Майер (цит. за Я. Татонь) [26] встановлено, що популяція надмірно огрядних дівчат відрізняється від груп худорлявих дівчат не тільки кількістю жирової тканини, але також і іншими морфологічними параметрами. Відмічено, зокрема, що особам з ожирінням властиві велика ширина кісткової системи, а також кращий розвиток скелетної мускулатури.

Л.П. Гребова і співавт., спостерігаючи 309 дівчат 14-18 років з аліментарно-конституціональним ожирінням, виявили у них еволюційні особливості морфотипу [27]. Виділений морфотип з ознаками неблагополуччя репродуктивної системи, соматометричними показниками якого є величина грудостегнового індексу, що дорівнює 153 і вище, а також гіперандроїдний тип статури. Гіперандроїдний і гіпергіноїдний типи статури були ознаками гіперсимпатикотонічної реактивності й АГ, що формується, в підлітковому і ранньому репродуктивному періодах. З указаними варіантами морфотипу була також пов'язана патологія щитоподібної залози, представлена автоімунним тиреоїдитом і субклінічним гіпотиреозом.

Таким чином, можна говорити про різні підходи, які використовують для оцінки впливу морфологічної конституції на виникнення і перебіг ожиріння. Проте, на думку Я. Татонь [26], «...среди многочисленных попыток определить антропометрические, конституциональные особенности, которые характеризовали бы предрасположение к ожирению и его осложнениям, испытание временем выдержали наблюдения, различающие два типа ожирения: андроидальное и гиноидальное. Андроидальный и гиперандроидальный типы характеризуются особым отложением жировой ткани в пределах верхней части туловища, которое связано с сильным развитием скелетной мускулатуры и может касаться как мужчин, так и женщин [30]. Данный тип ожирения часто приводит к метаболическим нарушениям, например, к преждевременному атеросклерозу и СД. Гиноидальное и гипергиноидаль-

ное ожирение связано с отложением жировой ткани в пределах нижних частей туловища (нижняя часть живота, бедра и голени). Развитие мускулатуры слабое. К типичным осложнениям для этого типа ожирения относятся дегенеративные изменения в области системы органов движения».

Вказаний підхід використаний для загальноновизнаного на даний час поділу ожиріння на абдомінальне і сіднично-стегнове. Проте слід визнати, що вказані типи статури виявляють лише у хворих з уже сформованим ожирінням. При цьому оцінці фенотипу, зокрема антропометричних особливостей, з позицій схильності до ожиріння в сучасних дослідженнях належної уваги не приділяється.

Проте слід констатувати існування соматичної конституції, що не сприяє ожирінню. Йдеться про уроджену патологію сполучної тканини – сполучнотканинну дисплазію, яку широко вивчають у даний час [28, 29]. Морфологічні зміни в самій сполучній тканині у даної категорії хворих в основному стереотипні, проявляючись такими типовими ознаками, як генералізована гіпермобільність суглобів, підвищена розтяжність (гіпереластичність) шкіри, довгі тонкі пальці (арахнодактилія), плоскостопість, розширення вен, готичне піднебіння, патологія органа зору (міопія, косоокість), деформації грудної клітки і хребта, пролапс мітрального клапана. Разом із синдромальними варіантами сполучнотканинної дисплазії (СТД), до яких відносять синдроми Марфана, Елерса-Данлоса й ін., виділяють її недиференційовані форми, а також так званий диспластикозалежний соматотип. Останній викликаний функціональними порушеннями сполучної тканини і проявляється слабовираженим або неповним симптомокомплексом СТД, таким, що істотно не впливає на якість життя хворих.

До фенотипічних особливостей осіб із СТД відносять астеничну статуру і слабкий розвиток жирової тканини [28-30]. Іншими словами, виявлення як клінічних ознак СТД у хворих, так і диспластикозалежного соматотипу в здорових осіб свідчить про відсутність у них схильності до ожиріння.

Поняття «спадковий чинник» ожиріння слід розглядати з двох позицій. З одного боку, надмірному відкладанню жиру в здорової людини сприяють конституціональні особливості, закріплені еволюційно, при цьому важливу роль відіграє і середовищна компонента ожиріння, що включає особливості харчування, які багато в чому визначаються соціальними і географічними чинниками, а також сімейними й етнічними традиціями. З іншого – існує ряд синдромів, що супроводжуються ожирінням, які відносять до спадкових або уроджених захворювань.

Загальноприйнятою є думка про те, що ожиріння, яке спостерігають у хворих з генетично детермінованими синдромами, належить до вторинних його форм. Такої точки зору дотримуються, зокрема, М.И. Балаболкин і співавт., які виділили синдроми з ожирінням у поєднанні із затримкою психічного розвитку [21]. Проте це положення не може поширюватись на всі описані в літературі синдроми. Зокрема, вторинний характер ожиріння можна припускати у хворих з генетичними синдромами, що проявляються гіперінсулінізмом і гіпоглікемією (Відемана-Беквіта, Гірке та ін.), а також з гіперкортицизмом, який спостерігається при вузликовій гіперплазії кори надниркових залоз.

При ряді інших синдромів ендокринні порушення, з якими можна пов'язати формування ожиріння, відсутні, у зв'язку з чим його вторинний характер вельми сумнівний. Прикладами можуть бути синдроми Кожена, Альстрема, уроджена остеодистрофія Олбрайта. До таких захворювань також відносять синдроми Сотоса, Дауна, Клейна-Левіна, Ноне-Мілроя-Мейжа та ін. Розвиток ожиріння повторно не може бути остаточно доведеним у разі генетичних синдромів з гіпогонадізмом, оскільки при цьому не можна виключити одночасного ураження як центрів гіпоталамуса, що відповідають за продукцію гонадотропних гормонів, так і тих його відділів, від яких залежить харчова поведінка. Дане положення цілком відповідає думці А.И. Клиорина [24], «...что даже при столь своеобразной форме, как синдром Prader-Willi, различные стимулы вызывают

такой же ответ иммунореактивного инсулина и СТГ, как и при простой форме ожирения. Наблюдаются и другие важные черты сходства этих форм». На цій підставі зроблено висновок, що гормональні зрушення при синдромі Prader-Willi є результатом ожиріння, але не характеристикою синдрому *per se*.

Діагностика вторинних форм ожиріння традиційно здійснюється шляхом виявлення клінічного симптомокомплексу, що відповідає конкретному захворюванню, з подальшим підтвердженням діагнозу результатами додаткових досліджень. Загальновизнаним є і те, що в діагностиці ендокринних форм ожиріння істотну роль відіграє оцінка характеру розподілу підшкірного жиру. Не викликає сумнівів зв'язок статі людини й особливостей її статури, що розглядаються як вторинні статеві ознаки. Так, здоровій жінці властивий гіноїдний морфотип із сіднично-стегновим розподілом підшкірного жиру, при цьому в ширині плечей і таза істотних відмінностей немає. Під андроїдним морфотипом, характерним для здорового статевозрілого чоловіка, мають на увазі абдомінальний тип відкладання жиру і маскуліні пропорції скелета, коли ширина плечей перевищує ширину таза.

Порівняльна оцінка різних типів ожиріння залежно від характеру патології, що лежить в його основі, представлена в посібнику з нейроендокринології М. Юлес і Ю. Холло [31]. Як тут відмічено, «...не столько и не в первую очередь абсолютная степень ожирения важна для эндокринолога, сколько внешняя форма отложения жиров». Вельми важливою, на наш погляд, є вказівка на те, що «...распознавание типа эндокринного ожирения во многом может облегчить постановку диагноза, но ожирение – только один из признаков, на котором нельзя ни в коем случае строить диагноз. Находя этот признак, мы обязаны искать другие признаки, чтобы связать их в соответствующий симптомокомплекс».

До особливостей ожиріння, пов'язаного з гіпотиреозом, відносять рівномірний розподіл жиру по всьому тілу і його переважне вираження в підключичних ямках, на тильній поверхні кистей («лапа»), над зап'ястками і щиколотками («жи-

ровий браслет»). Шкіра, як правило, суха і здається щільнішою, ніж при інших формах ожиріння.

Для хвороби і синдрому Іценка-Кушинга характерні місяцеподібне багряно-червоне обличчя, жировий горб над шийним хребцем і так зване оперізувальне ожиріння, тобто відкладання жиру більшою мірою стосується живота, меншою – таза і сідниць, при цьому на кінцівки ожиріння не поширюється. Ожиріння поєднується з яскравими атрофічними смугами на шкірі живота, сідниць, в ділянці плечей, на бічних поверхнях грудей.

Переважає відкладання жиру в ділянці вертлюгів, таза, сідниць, лобкового підвищення властиве гіпооваріальному типу ожиріння.

Ожиріння типу Фреліха являє собою патологію, відому як адипозогенітальна дистрофія. Її особливості визначаються поєднанням з гіпогонадізмом і затримкою росту, які пов'язані з порушенням тропно-гіпофізарних функцій, що має місце в дитячому і підлітковому віці. Для адипозогенітальної дистрофії характерне рівномірне ожиріння з більш вираженим відкладенням жиру на животі й у ділянці таза, при цьому обличчя зберігає вираз «лялькового».

Церебральне ожиріння часто буває значно вираженим. Підшкірний жир відкладається по всьому тілу, але при цьому формуються химерні форми ожиріння, коли живіт звисає у вигляді фартуха, на стегнах утворюються складки з жирової подушки, за рахунок жиру молочні залози досягають великих розмірів.

У хворих з ліподистрофічним ожирінням, за образним виразом І. Юлес і Ю. Холло, «...жир с верхней части тела как бы спускается на нижнюю. Резко похудевшее лицо, «лицо ведьмы» стоит в резком контрасте с сильно ожиревшей ягодичной областью и с ожиревшими, толстыми, как столбы, нижними конечностями».

За літературними публікаціями, присвяченими ожирінню, оцінці типу ожиріння залежно від характеру ендокринної патології найбільша увага приділялася декілька десяти-

тиліть тому. В даний час увага дослідників звернута лише на два типи ожиріння, які виділені J. Vague в 1947 році: гіноїдний і андроїдний [32]. Гіноїдний тип ожиріння характеризується відносно рівномірним розподілом жиру в підшкірній клітковині з переважанням в ділянці сідниць і стегон. Інші назви цього типу ожиріння: периферичне, сіднично-стегове, нижнє, «грушоподібне».

Переважає накопичення вісцеральної жирової тканини у хворих з андроїдним типом ожиріння підтверджується результатами комп'ютерної і магніторезонансної томографії, що дозволяють вивчити зрізи черевної порожнини і визначити об'єм жирових депо. Загальноприйнято вважати, що терміни «вісцеральне» й «абдомінально-вісцеральне» ожиріння аналогічні поняттям «андроїдне» та «абдомінальне» ожиріння.

Андроїдному типу ожиріння приділяється особлива увага, коли йдеться про різні обмінні порушення, властиві метаболічному синдрому. Дане положення цілком закономірне, оскільки надмірне відкладання жиру в абдомінальній ділянці є прогностично несприятливим чинником. Адипоцити цієї ділянки мають найбільш мобільну систему вивільнення в плазму крові вільних жирних кислот, накопичення яких в порталному і системному кровотоці викликає цілий ряд порушень вуглеводного і жирового обміну, а також зміни системи фібринолізу і функцій ендотелію. До того ж, сама жирова тканина секретує лептин і ФНП, тобто речовини, що зменшують чутливість тканин до інсуліну.

З позицій оцінки статури як показника характеру гормональних порушень виявлення андроїдного типу ожиріння має найбільшу діагностичну значущість лише в осіб жіночої статі, а гіноїдного – чоловічої. Необхідно також відзначити факт існування типів ожиріння, які за нормальними (чоловічими або жіночими) пропорціями відповідають статі хворого (ортоандроїдального й ортогіноїдального в трактуванні Я. Татонь) [26]. Про частоту зустрічальності вказаних типів ожиріння можна судити за даними Декура, а також Перро і Драйно (цит. за Я. Татонь) [26], які показали, що ортоандрої-

дальний тип зустрічається у 49,5-42,6 % чоловіків, а ортогіноїдальний – у 45,0-41,0 % жінок з ожирінням. На додаток до наведених цифр відмічено також, що «... наряду с формами, более или менее «чистыми», имеется много промежуточных форм, которые часто трудно классифицировать».

Виділяючи нормальний тип ожиріння, який відповідає статі, слід мати на увазі, що він далеко не завжди відповідає його аліментарно-конституціональній формі. Для підтвердження даного положення можна звернутися, зокрема, до хворих з гіпотиреозом і ожирінням, для яких, як повідомлялося вище, характерний рівномірний розподіл підшкірного жиру.

Фенотипічні особливості хворих з ожирінням враховували і при оцінці їх зв'язку з характером кардіальної патології, прикладом чого може бути фундаментальна монографія «Гормоны и сердечно-сосудистая патология», написана близько 40 років тому ендокринологом-біофізиком В. Сэхлянун і кардіологом Д. Поповичи [33]. У даній монографії заслуговує уваги вказівка на те, що «... в клинике эндокринных болезней известны ожирения, вызванные различными комплексными нарушениями». Серед різних його форм увага звернена на «біле» ожиріння при адипозогенітальному синдромі Бабінського-Фреліха і «червоне» ожиріння при хворобі Кушинга. Вказівка на «біле» і «червоне» ожиріння, по суті, є відображенням того, що різним типам ожиріння властиві певні фенотипічні особливості, причому до останніх віднесений і тип статури хворих.

Таким чином, діагностика класичних варіантів ендокринної патології не складна, особливо в сучасних умовах, коли практичним лікарям стали доступні високодостовірні гормональні й топічні методи досліджень. Проте дане положення не поширюється на ті ендокринопатії, походження яких пов'язане з ураженням гіпоталамічних центрів з подальшим втягненням у патологічний процес різних ланок нейрогормональної системи регуляції. За своїми клінічними проявами і лабораторними показниками, що характеризують гормональний статус хворих, вони не вкладаються в межі само-

стійних ендокринних захворювань. При цьому ожиріння відносять до основних клінічних симптомів хвороби, хоча його походження зумовлене різними гормональними порушеннями, зокрема надмірним продукуванням адренкортикотропного гормону (АКТГ), пролактину, а також недостатністю соматотропної і гонадотропної функцій передньої частки гіпофіза. Вказану форму ожиріння прийнято позначати різними термінами: «нейроендокринне», «гіпоталамічне», «гіпоталамо-гіпофізарне», «проміжно-гіпофізарне», «ендокринно-обмінне». З урахуванням важливої ролі, яка в регуляції обмінно-ендокринних функцій відводиться гіпоталамусу, для позначення таких станів застосовують збірний термін «гіпоталамічний синдром».

Нейроендокринне ожиріння загальноприйнято пов'язувати з інфекційно-токсичними, травматичними або дистрофічними процесами, що уражають систему гіпоталамус–гіпофіз. Воно характеризується наявністю змін з боку нервової системи: від розсіяної неврологічної симптоматики до грубих органічних розладів. Відображаючи його поширеність, слід навести дані Н.В. Дуденко і Е.П. Тихоновой, які відзначили, що нейроендокринне ожиріння у дітей переважає порівняно з конституціонально-екзогенною формою [34].

У наведених в літературі класифікаціях ожиріння є різні погляди на доцільність виділення його нейроендокринної форми, неоднозначна також оцінка порівняно з ним аліментарно-конституціонального ожиріння. Так, в запропонованій в 1980 році класифікації Д.Я. Шурыгина і співавт. [35] нейрогенне ожиріння розглядається як первинна його форма. У цій класифікації представлені такі форми ожиріння (табл. 2.3).

Серед особливостей аліментарно-конституціональної форми ожиріння відмічено систематичне переїдання або асиметричне харчування при різко обмеженому фізичному навантаженні, а також чинник спадковості.

Так, за даними авторів, в анамнезі цих хворих зазвичай є вказівки на наявність ожиріння у найближчих родичів, огрядності у батьків. Звертається увага і на те, що хворі з алімен-

Форми ожиріння

<i>I. Форми первинного ожиріння:</i>
1. Аліментарно-конституціональне ожиріння.
2. Нейроендокринне ожиріння: а) гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння; б) адипозо-генітальна дистрофія (у дітей і підлітків).
<i>II. Форми вторинного (симптоматичного) ожиріння:</i>
1. Церебральні.
2. Ендокринні: а) гіпотиреоїдне; б) гіпооваріальне; в) так зване клімактеричне; г) наднирковозалозне.

тарно-конституціональним ожирінням при стаціонарному комплексному лікуванні відносно легко втрачають масу тіла, при цьому, як правило, спостерігається нормалізація АГ.

Більш виражена гіпертензія, що помітно не знижується при втраті маси тіла і вимагає застосування антигіпертензивних препаратів, на думку авторів, властива хворим з гіпоталамо-гіпофізарною формою ожиріння. До того ж, вони більш повільно втрачають масу тіла і важко переносять розвантажувальні дні.

До клінічних проявів гіпоталамо-гіпофізарної форми ожиріння, крім стійкої гіпертензії, належать виразні порушення численних функцій гіпоталамуса – розлади сну, булімія, полідипсія, раннє порушення статевої функції.

Відмічена також така особливість статури хворих з гіпоталамо-гіпофізарною формою ожиріння, як переважаюче відкладення жиру в ділянці живота, тазового пояса, тулуба, молочних залоз і обличчя. Вказаний характер ожиріння виявився дуже схожим з таким, що спостерігається при синдромі Кушинга, проте, на відміну від останнього, кінцівки у хворих також товсті. Крім того, ретельне клінічне обстеження з використанням рентгенографії черепа і кісток, оксигеносупрарено-рентгено-томографії з оцінкою вмісту 17 ОКС в крові і сечі також дозволяло виключити синдром Іценко-Кушинга і

діагностувати гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння. Спостереження за хворими впродовж 10-15 років дозволило авторам засумніватися в правильності існуючого погляду на гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння як на початкову стадію синдрому Іценка-Кушинга і стало підставою для розгляду цієї форми ожиріння як самостійного захворювання. Даний висновок, зроблений більше 25 років тому, цілком відповідає сучасним уявленням про приналежність до самостійних нозологічних форм широко розповсюджених ендокринопатій, якими є нейроендокринна форма гіпоталамічного синдрому у дорослих і її еквівалент, що діагностується у підлітків і названий пубертатно-юнацьким диспітуїтаризмом.

Гіпоталамічне (діенцефальне, гіпофізарне, нейроендокринне) ожиріння розглядається як окрема форма патології в класифікації ожиріння, запропонованій в 1973 році Е.П. Тихонової [36]. До інших варіантів ожиріння в даній класифікації віднесене аліментарно-конституціональне, дифузно-церебральне (багаторівневе) і ендокринно-метаболічне.

Особливостями аліментарно-конституціонального ожиріння автор вважає поступове збільшення маси тіла, його зв'язок з переїданням, нерегулярним харчуванням, малорухливим способом життя і спадковою схильністю. Відмічені також рівномірний тип відкладення жиру і відсутність характерних для гіпоталамічного ожиріння шкірно-трофічних змін і вегетосудинних порушень. Розвиток гіпоталамічного ожиріння Е.П. Тихонова пов'язує з ураженням гіпоталамічних центрів обміну речовин з подальшим залученням до патологічного процесу різних ланок нейрогормональної системи регуляції.

При описі клінічної симптоматики нейроендокринного ожиріння відображений її поліморфізм, що виявляється характером розподілу підшкірного жиру, вегетативними і трофічними порушеннями, змінами судинної регуляції і різними формами гормональних дисфункцій. Серед останніх особлива увага звернена на порушення у жінок функції гіпоталамічних центрів регуляції гіпофізарно-яєчникових взаємозв'язків, які обумовлюють зміни яєчникового стероїдогенезу і

приводять до розвитку синдрому Штейна-Левенталя (СШЛ). Можна припустити, що опис даного варіанта гіпоталамічного ожиріння виявився одним з перших, покладених в основу загальноприйнятого в даний час виділення діенцефальної форми вторинного полікістозу яєчників.

Систематизація різноманітних клінічних симптомів, властивих гіпоталамічному ожирінню, дозволила Е.П. Тихоновой виділити декілька його форм, що перебігають за типом: а) хвороби Іценко-Кушинга; б) адипозо-генітальної дистрофії; в) хвороби Барракер-Сімонса; г) за змішаним типом.

До особливостей першої з вказаних форм (діенцефального синдрому за типом хвороби Іценка-Кушинга) належить надмірне відкладення жиру на обличчі, тулубі, животі і шиї при худих кінцівках. Виражені трофічні порушення проявляються сухістю і ціанозом шкіри зовнішніх поверхонь плечей і сідниць, наявністю смуг розтягування в звичних для них місцях, шкірними висипаннями типу акне, сальністю обличчя, у жінок – гірсутизмом. Відмічені також гіпергідроз, артеріальна гіпертензія й інші порушення вегетосудинної регуляції.

Вказано, що ця форма ожиріння у дітей і підлітків позначається як пубертатний базофілізм (диспітуїтаризм). При цьому, на відміну від обмінних і гормональних порушень фізіологічно перебігаючого періоду пубертату, прояви діенцефальних порушень в подібних випадках відрізняються стійкістю і тенденцією до подальшого прогресування.

Як відмічено Е.П. Тихоновой, ожиріння за типом адипозо-генітальної дистрофії спостерігається в основному у підлітків до періоду настання статевої зрілості і характеризується дифузним ожирінням і гіпогеніталізмом. Частіше ця форма діагностується у хлопчиків, що, можливо, пов'язано з виразнішою вираженістю у них ознак недорозвинення гонад порівняно з дівчатками того ж віку. Спостерігаються універсальна огрядність з переважаючим відкладенням жиру в ділянці грудей, живота і стегон, значне відставання у формуванні статевого апарату і вторинних статевих ознак, нерідко гінекомастія, крипторхізм. Із посиланням на А. Гроллмана [37]

відмічено, що ця форма ожиріння у дітей і підлітків часто розцінюється неправильно як адипозо-генітальна дистрофія, в основі якої лежить тяжке органічне ураження мозку, що обумовлює церебральну симптоматику.

До окремої форми гіпоталамічного ожиріння належить післяродове гіпоталамічне ожиріння, пов'язане частіше з патологією родового періоду (кровотеча, сепсис), рідше – з передуючими вагітності і пологам травмами черепа. Вторинні зміни гормональної функції яєчників у таких жінок обумовлені порушенням продукції гонадотропних гормонів. На тлі значного дифузного ожиріння спостерігаються ознаки зворотного розвитку геніталій, випадання волосся на лобку і в пахвових западинах, а також порушення менструального циклу аж до формування вторинної аменореї.

Диспластичне ожиріння за типом хвороби Барракера-Сімонса спостерігається зазвичай у дівчаток-підлітків або молодих жінок з ревматичним ураженням мозку. Виявляється своєрідний контраст між відкладенням жирової тканини у верхній і нижній половині тіла, причому, на відміну від типової форми Барракера-Сімонса, цей контраст обумовлений не схудненням обличчя і верхньої половини тіла, а надмірним відкладенням жиру в ділянці живота і стегон. Відмічено також, що на грудях, внутрішній поверхні плечей і животі з'являються синьо-багрові смуги розтягнення, не характерні для хвороби Барракера-Сімонса.

До змішаного варіанту гіпоталамічного ожиріння, що найчастіше зустрічається, належать випадки з відносно рівномірним розподілом підшкірного жирового шару, іноді з деяким його переважанням в ділянці таза, живота і грудей. При цьому виразно виражені трофічні розлади у вигляді акроціанозу, синьо-багрових смуг розтягнення. Відомо, що дана форма ожиріння спостерігається зазвичай в період статевого дозрівання і супроводжується прискоренням темпів росту і статевого дозрівання, у зв'язку з чим нерідко визначається як адипозогігантизм.

Описи клінічних форм гіпоталамічного ожиріння, виділених Е.П. Тихоновою, достатньо докладно викладені, оскільки

їх клінічні характеристики багато в чому відповідають нашим уявленням про функціональні варіанти ендокринної патології з надмірним відкладенням жиру, що представлено в розділі 8 «Ожиріння і полікістоз яєчників».

Той же принцип, тобто виділення аліментарно-конституціонального, гіпоталамо-гіпофізарного (гіпоталамічного, нейроендокринного), ендокринно-метаболичного і церебрального варіантів, використаний в класифікації ожиріння П.М. Боднара і П.П. Михальчишина [38]. При цьому, як клінічні особливості гіпоталамо-гіпофізарного ожиріння, описані рівномірний і диспластичний типи відкладення жиру, рожеві стрії на животі, стегнах і грудях, симптоми порушення гіпоталамічних функцій (пітливість, серцебиття, артеріальна гіпер- і гіпотензія), а також вторинний полікістоз яєчників у жінок і симптоми гіпогонадоtropного гіпогонадизму у чоловіків.

Крім того, виділені форми гіпоталамо-гіпофізарного (гіпоталамічного) ожиріння, які за зовнішніми ознаками нагадують захворювання невідомого походження. До таких захворювань належить адипозо-генітальна дистрофія (хвороба Пеккранца-Бабінського-Фреліха), прогресуюча ліподистрофія (хвороба Барракера-Сімонса), ліпоматоз (хвороба Деркума), синдром Лоренса-Муна-Барде-Бідля), синдром Морганьї-Мореля-Стюарта. На думку авторів, ці захворювання зустрічаються рідко і виключити роль порушень функції гіпоталамо-гіпофізарної системи в їх розвитку неможливо.

У класифікації І.І. Дедова і співавт., опублікованій в 2000 році, виділення нейроендокринного ожиріння не передбачене [39]. Проте в ній представлені ті варіанти ендокринопатій, які описані Е.П. Тихоновою, П.М. Боднаром і П.П. Михальчишином у складі нейроендокринних (гіпоталамо-гіпофізарних) форм ожиріння. Мова йде про вторинний полікістоз яєчників і пубертатно-юнацький диспітуїтаризм, які І.І. Дедовим і співавт. віднесені до аліментарно-конституціонального (екзогенно-конституціонального) ожиріння. У розгорненому вигляді ця класифікація ожиріння представлена в таблиці 2.4.

Слід також відзначити, що в класифікації І.І. Дедова і співавт. первинне або екзогенно-конституціональне ожирін-

Класифікація ожиріння

Первинне ожиріння
<p><i>1. Аліментарно-конституціональне (екзогенно-конституціональне)</i></p> <p>1.1. Гіноїдне (нижній тип, сіднично-стегнове)</p> <p>1.2. Андроїдне (верхній тип, абдомінальне, вісцеральне).</p> <p>1.2.1. З окремими компонентами метаболічного синдрому.</p> <p>1.2.2. З розгорненою симптоматикою метаболічного синдрому.</p> <p>1.3. З вираженими порушеннями харчової поведінки.</p> <p>1.3.1. Синдром нічної їди.</p> <p>1.3.2. Сезонні ефективні коливання.</p> <p>1.3.3. З гіперфагічною реакцією на стрес.</p> <p>1.4. З синдромом Піквіка.</p> <p>1.5. З вторинним полікістозом яєчників.</p> <p>1.6. З синдромом апное уві сні.</p> <p>1.7. При пубертатно-юнацькому диспитуїтаризмі.</p> <p>1.8. Змішане.</p>
Симптоматичне (вторинне) ожиріння
<p><i>1. Зі встановленим генетичним дефектом.</i></p> <p>1.1. У складі відомих генетичних синдромів з поліорганичним ураженням.</p> <p>1.2. Генетичні дефекти, залучені в регуляцію жирового обміну структур.</p> <p><i>2. Церебральне (адинозогенітальна дистрофія, хвороба Бабінського-Фреліха).</i></p> <p>2.1. Пухлини головного мозку, інших церебральних структур.</p> <p>2.2. Дисемінація системних уражень, інфекційні захворювання.</p> <p>2.3. Гормонально-неактивні пухлини гіпофіза, синдром «порожнього» турецького сідла, синдром «псевдопухлини».</p> <p>2.4. На тлі психічних захворювань.</p> <p><i>3. Ендокринне.</i></p> <p>3.1. Гіпотиреоїдне.</p> <p>3.2. Гіпооваріальне.</p> <p>3.3. При захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи.</p> <p>3.4. При захворюваннях надниркових залоз.</p>

ня пропонується розділити на андроїдне і гіноїдне. При цьому як окремі компоненти метаболічного синдрому, так і його розгорнута симптоматика представлені лише у складі андроїдного типу первинного ожиріння. Крім того, використання термінів «гіпоталамічний синдром» і «гіпоталамічне ожиріння» И.И. Дедов і співавт. вважають неправомірними, ґрунтуючись на тому, що функціональні порушення гіпота-

ламо-гіпофізарної системи є наслідком ожиріння, а ступінь їх вираженості корелює з тривалістю і тяжкістю ожиріння та трофічних розладів, що виникають при ньому.

У представленій класифікації звертає на себе увагу ототожнення церебрального ожиріння з хворобою Бабінського-Фреліха, яка, як відомо, включає поєднання надлишку маси тіла з гіпогонадизмом, що відображено в загальноприйнятому для його позначення терміні «адипозогенітальна дистрофія». Той факт, що причиною даної патології є пухлини й інші варіанти ураження головного мозку, сумнівів не викликає. Проте загальновідомо і те, що ожиріння, що розвивається на тлі органічного або функціонального ураження церебральних структур, далеко не завжди супроводжуються гіпогонадизмом, особливо коли вони виникають у дорослих, статевозрілих осіб.

На відміну від багатьох інших класифікацій ожиріння, тут представлені різні варіанти порушень харчової поведінки, зокрема, синдром нічної їди, сезонні ефективні коливання, гіперфагічна реакція на стрес. Вказані порушення належать до причин первинного ожиріння, тоді як психічні захворювання розглядаються серед чинників розвитку церебрального ожиріння, що асоціюється з адипозогенітальною дистрофією.

Слід зазначити, що зв'язок ожиріння з психічними розладами представлений в літературі достатньо бідно, значно більше уваги приділено емоційно-особовим і психовегетативним порушенням, що розвиваються у хворих на тлі вже сформованого ожиріння. Так, їх опису, критеріям діагностики і принципам корекції присвячений окремий розділ в опублікованій в 2004 книзі «Ожирение» за редакцією І.І. Дедова.

Психоаналітики трактують ожиріння як психосоматичне захворювання, відзначаючи існування різних патогенетичних варіантів асоціації ожиріння з психічними розладами [40, 41, 42, 43]. У одних хворих, що страждають від ожиріння, особливо при його вираженій формі і тривалому існуванні, з цим захворюванням пов'язаний розвиток депресії. В інших випадках, переважно у підлітків і молодих жінок, виражена депресія передуює збільшенню маси тіла. За епідеміологічними даними, ожиріння і

депресія є незалежними факторами ризику розвитку артеріальної гіпертензії, ІХС, інсульту і цукрового діабету II типу.

Ожиріння і депресія мають загальні генетичні, патофізіологічні компоненти і схожі чинники навколишнього середовища, що впливають на їх розвиток. Серед близьких родичів огрядних осіб вірогідність депресії і біполярного афектного розладу, а також антисоціального розладу особи достовірно вища, ніж у родичів осіб з нормальною масою тіла.

Дисфункція моноамінергічної передачі нервового сигналу в центральну нервову систему, що лежить в основі депресивних і тривожних психічних розладів, відіграє важливу роль в патогенезі ожиріння. Так, серотонін прискорює насичення, впливає на апетит і вибір макронутрієнтів, пригнічуючи бажання споживати вуглеводи і жири, тому дефіцит серотоніну при депресії підвищує потяг до вуглеводів, вживання яких зменшує вегетативні симптоми депресії, збільшуючи при цьому масу тіла. Норадреналін збільшує їду за рахунок стимуляції α_1 -рецепторів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса.

На спільність нейробіохімічних механізмів патогенезу ожиріння і психічних розладів указують ефекти медикаментозної терапії. Ряд психотропних препаратів (нейролептики, антидепресанти) викликають збільшення маси тіла і розвиток метаболічного синдрому, а деякі препарати, які використовуються для лікування соматичних захворювань, що асоціюються з ожирінням, можуть викликати зміну настрою. Так, сибутрамін, що належить до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, спочатку розроблявся як антидепресант. Проте у зв'язку із здатністю даного препарату збільшувати відчуття насичення і знижувати потребу в їді, він є єдиним селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, зареєстрованим для лікування хворих з ожирінням.

Як правило, у хворих з психічними розладами виявляють порушення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, схожі із виявленими при абдомінальному ожирінні. Для пояснення тісного зв'язку нейропсихічних і ендокринно-обмінних феноменів А. Peters [44] висунув теорію «мозку-егоїста»

(the selfish brain theory). Відчуваючи високу потребу в енергії, мозок майже позбавлений її запасів, тому його пріоритетним завданням є підтримка високого внутрішньоорганного рівня АТФ, енергозабезпечення периферичних тканин при цьому менш важливе. Споживання живильних речовин і їх розподіл між центром і периферією регулюється неокортексом і лімбіко-гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозною системою (ЛГГНС). Нейрони неокортексу генерують сигнал, направлений на підвищення вмісту АТФ в мозку: астроцини підсилюють поглинання глюкози через гематоенцефалічний бар'єр, а активація ЛГГНС пригнічує поглинання глюкози м'язами і жировою тканиною, тобто підсилює периферичну інсулінорезистентність. Рівноважний стан ЛГГНС порушується при різко вираженому хронічному стресі, голодуванні, фізичному навантаженні, інфекційних захворюваннях, ендокринопатіях, прийомі ряду лікарських засобів, що особливо викликають залежність. Порушення постачання енергії «за потребою» в мозок або дисфункції ЛГГНС впливає на перерозподіл енергії і маси тіла. Таким чином, теорія «мозку-егоїста» зв'язує відділи центральної нервової системи, що регулюють деякі вищі психічні функції і важливі ланки метаболізму, відводячи неокортексу і лімбічній системі головну роль в патогенезі.

Клінічному диференціюванню аліментарно-конституціонального і нейроендокринного ожиріння як варіантів первинного ожиріння певну увагу приділили М.М. Гинзбург і Н.Н. Крюков, автори монографії «Ожирение», опублікованої в 2002 році [45]. Посилаючись на загальноприйняту думку, аліментарно-конституціональне ожиріння автори представляють як доброякісне, поволі прогресуюче захворювання, що рідко приводить до розвитку ускладнень, з характером розподілу жиру відповідно до статі.

З урахуванням закономірностей збільшення маси тіла М.М. Гинзбург і Н.Н. Крюков виділяють такі групи осіб, вірогідність розвитку ожиріння у яких значно перевершує середню [45]:

- особи, у яких хоч би один з батьків має надмірну масу тіла;
- жінки в період вагітності і протягом 2-3 років після пологів;

- спортсмени, що припинили тренування; особи, звільнені в запас з армії або ті, що скоротили об'єм фізичних навантажень з яких-небудь причин;
- хворі, що перенесли складні операції або травми і вимушені тривалий час дотримуватись постільного або обмеженого рухового режиму;
- люди, що відмовилися від куріння;
- люди, вимушені тривалий час приймати препарати раувольфії або β -блокатори;
- особи із звично великим споживанням жиру;
- особи середнього і похилого віку.

Нейроендокринне ожиріння у вказаній монографії розглядається як швидкопрогресуюче, що часто супроводжується ускладненнями (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо), симптоми гіпоталамічної дисфункції (головний біль, вегетативні розлади) і непропорційним відкладенням жиру.

Разом з тим, існує думка про недоцільність подібного підрозділу первинного ожиріння і використання вказаних клінічних критеріїв для диференціювання аліментарно-конституціональної і нейроендокринної його форм [46, 47]. Дана точка зору заснована на тому, що форма розподілу жиру визначається не гіпоталамічною дисфункцією, а генетичними і ендокринними механізмами.

Критичне ставлення до існування екзогенно-конституціонального і гіпоталамічного ожиріння як двох різних етіопатогенетичних варіантів первинного ожиріння висловлене П.И. Сидоровим і співавт. [48]. Грунтуючись на наукових дослідженнях останніх років, автори відзначають спільність багатьох нейрогормональних і метаболічних порушень, що розвиваються при вказаних варіантах ожиріння, тобто патогенез будь-якого випадку ожиріння обов'язково включає і «конституціональні» (генетичний поліморфізм) і «гіпоталамічні» (дисфункція нейроендокринних центрів) фактори. Вказана точка зору цілком відповідає думці И.В. Терещенко, яка вважає, що як при екзогенно-конституціональному, так і при гіпоталамічному ожирінні спостерігається дисфункція системи гіпота-

ламуc-гіпофіз-периферичні ендокринні залози [49, 50]. П.И. Сидоров і співавт. сформулювали положення про те, що первинне ожиріння правильніше трактувати як самостійну нейроендокринну хворобу, причини якої закладені в специфічному порушенні осі «гіпоталамус-адипоцити».

Розвиток вторинного ожиріння, на думку авторів, пов'язаний з наявністю в організмі яких-небудь розладів, що підсилюють накопичення і ослабляють темпи витрачання тригліцеридів, на тлі початкових нормальних сигнальних взаємозв'язків адипоцитів і гіпоталамуса.

Можна припустити, що подібний погляд розділяють Н.А. Беляков і В.И. Мазуров [13], оскільки в їх класифікації нейроендокринне ожиріння як самостійна форма не виділене. Авторами використані такі підходи до класифікації ожиріння (табл. 2.5).

Таблиця 2.5.

Класифікація ожиріння

<i>За етіологічним принципом</i>
1. Первинне (есенціальне) ожиріння. Аліментарно-конституціональне ожиріння.
2. Вторинне (симптоматичне) ожиріння. 2.1. Зі встановленими генетичними дефектами. 2.2. Церебральне. 2.3. При психічних захворюваннях. 2.4. При ендокринних захворюваннях. 2.4.1. При гіпотиреозі. 2.4.2. При синдромі Іценка-Кушинга. 2.4.3. При гіпогонадізмі. 2.4.4. При інсуліномії.
3. Ятрогенне (викликане застосуванням лікарських препаратів).
<i>За ступенем вираженості ожиріння</i>
1. Ожиріння I. 2. Ожиріння II. 3. Ожиріння III.
<i>За характером розподілу жирової тканини</i>
1. Андроїдне. 2. Гіноїдне. 3. Змішане.

Нейроендокринне ожиріння представлено як вторинне у вищеописаній класифікації М.М. Балаболкина і співавт. [21]. При цьому одним з його варіантів є гіпоталамічне ожиріння, пов'язане з пухлинами, травмами й іншими ураженнями гіпоталамуса. Крім гіпоталамічного, до нейроендокринного ожиріння належить гіпогенітальне, синдром Кушинга, гіпотиреоз, гіперінсулінізм. Слід зазначити, що в даній класифікації в рамках нейроендокринного ожиріння розглядається і синдром полікістозних яєчників. Вказівка на приналежність до нейроендокринної патології уражень як гіпоталамуса (гіпоталамічне ожиріння), так і периферичних ендокринних залоз (синдром Кушинга, гіпотиреоз та ін.), є, мабуть, відображенням провідної ролі в розвитку ожиріння змін у нейроендокринній системі, головною складовою якої є гіпоталамус.

Доцільність зарахування ендокринних захворювань до нейроендокринної патології, на наш погляд, можна вважати обґрунтованим також з урахуванням існування ендокринних захворювань, походження яких обумовлене первинним ураженням гіпоталамо-гіпофізарної системи. До них належить, зокрема, хвороба Іценка-Кушинга, що перебігає за відсутності кортикотропіномомі, а також описана вище третинна форма гіпотиреозу. Загальновідомо також, що разом з чоловічим гіпогонадізмом, обумовленим первинною патологією тестикул (гіпергонадотропний гіпогонадізм), існують вторинні форми патології, розвиток яких пов'язаний з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної системи, коли тестикулярна недостатність формується повторно (гіпогонадотропний гіпогонадізм).

З позицій приналежності до нейроендокринної патології можна розглядати і цілий ряд генетичних синдромів, що супроводжуються ожирінням і гіпогонадізмом, оскільки останній в більшості випадків пов'язаний із зниженням продукції гонадотропних гормонів.

В зв'язку з цим можна констатувати існування певної частки умовності у використанні М.М. Балаболкиним і співавт.

принципу виділення гіпоталамічної і ендокринних форм як двох різних варіантів нейроендокринного ожиріння.

У представлених вище класифікаціях можна відзначити неоднозначне і навіть суперечливе ставлення до таких понять, як «церебральне ожиріння» і «гіпоталамічне ожиріння». Так, Д.Я. Шурыгин і співавт. [51] церебральне ожиріння відносять до вторинного, тоді як гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння і адипозо-генітальну дистрофію розглядають як первинні його форми.

Як вже наголошувалося, розділення ожиріння на дифузно-церебральне і гіпоталамічне (діенцефальне, гіпофізарне, нейроендокринне) передбачено в класифікації Е.П. Тихоновой, подібного погляду дотримуються П.М. Боднар і Г.П. Михальчишин.

Разом з тим І.І. Дедов і співавт. церебральне ожиріння ототожнюють з адипозогенітальною дистрофією, виділяючи в ньому пухлини головного мозку, дисемінацію системних уражень, гормонально-неактивні пухлини гіпофіза і ожиріння на тлі психічних захворювань.

У класифікації В.Л. Белякова і В.И. Мазурова ожиріння при психічних захворюваннях і церебральне розглядаються як окремі варіанти вторинного (симптоматичного) ожиріння.

У зв'язку з фізіологічними особливостями організму, що розвивається, і зрілого, існує точка зору про неможливість використання у дітей класифікації ожиріння, прийнятої у дорослих [1]. Одним з аргументів проти розширення меж застосування терапевтичної класифікації ожиріння і поширення її на педіатричну клініку А.И. Клиорин вважає відмінності етіологічних чинників, що діють в окремі вікові періоди. Прикладами стали гіпооваріальне і клімактеричне ожиріння у жінок, які не зустрічаються в дитячому віці.

Перспективність розробки єдиної основи для класифікації ожиріння у дітей і дорослих, на думку автора, обумовлено тим, «...что она облегчила бы преимущество в работе педиатра и терапевта. Необходимость в последней определяется также и тем, что многие больные ожирением дети, став

взрослыми, не излечиваются. Среди положительных моментов единой классификации ожирения для детей и взрослых следует назвать облегчение на ее основе возможности сопоставления течения заболевания в разных поколениях, что важно для расшифровки этиологии и патогенеза в случаях семейного ожирения».

Можна вважати, що особливу роль відмічений А.И. К्लीориним принцип спадкоємності відіграє в подоланні суперечностей, що існують впродовж декількох десятиліть в тлумаченні понять «пубертатно-юнацький диспітуїтаризм» і «гіпоталамічний синдром», які слід розглядати як окремі стадії єдиного патологічного процесу. Логічним підтвердженням цієї єдності є те, що гіпоталамічний синдром дорослих – це результат більшості випадків пубертатно-юнацького диспітуїтаризму.

Вагомим аргументом на користь підтвердження цієї єдності є той факт, що в більшості випадків розвиток пубертатно-юнацького диспітуїтаризму є генетично обумовленим [52]. З позицій принципу спадкоємності можна розглядати окремі варіанти гіпоталамічного синдрому, які в даний час мають статус самостійних захворювань. До останніх відноситься широко розповсюджена центральна (діенцефальна) форма синдрому полікістозних яєчників що діагностується, як правило, у жінок, в анамнезі яких є вказівка на пубертатно-юнацький диспітуїтаризм [53].

Розвиток післяродового гіпоталамічного синдрому (післяродового нейроендокринного ожиріння) також пов'язують з гормонально-метаболічними порушеннями, що мали місце до вагітності, а додатковими або провокуючими його умовами загальноприйнято вважати нейроінфекції, інтоксикації та інші чинники, що ускладнюють перебіг вагітності і пологів [54,55].

Встановлення факту ожиріння, на перший погляд, не є складним завданням. Загальноприйнятим критерієм ожиріння є надлишок загальної маси тіла щодо норми, який визначається за ІМТ або індексом Кетле. За величиною цього показника оцінюють як вираженість ожиріння, так і ступінь ризику розвитку його ускладнень.

Проте дійсний вміст жиру в організмі може істотно відрізнятись навіть у хворих однієї статі, віку, зросту і маси. Це залежить від маси інших компонентів тіла, зокрема, від ступеня розвитку скелетної мускулатури, яка належить до безжирових тканин. З урахуванням цього, виділяють три типи ожиріння: саркопенічне і м'язове (зі зниженою і підвищеною масою безжирових тканин відповідно), а також звичайне ожиріння, коли має місце нормальне співвідношення жирової і безжирової тканин [56].

Маса безжирових тканин може як збільшуватися, так і зменшуватися при різних фізіологічних станах і захворюваннях. Так, саркопенічне ожиріння у хворих з гіпогонадізмом, при тривалому лікуванні кортикостероїдами, тривалому постільному режимі, гіпопітуїтаризмі, нервово-м'язових захворюваннях, деяких генетичних синдромах. Надмірний розвиток м'язової тканини може бути обумовлений прийомом препаратів анаболізму, гіперандрогенією у жінок, інтенсивними заняттями спортом (у борців, важкоатлетів, футболістів), спадковою схильністю.

Особливо важко орієнтуватися за масою тіла і зростом у дітей, оскільки в цій віковій групі маса м'язів відносно менша, ніж у дорослих. Аналогічні проблеми виникають і при визначенні ступеня вираженості ожиріння у осіб похилого віку, оскільки з віком відбувається зменшення м'язової маси за рахунок функціонального гіпогонадізму.

Показник маси безжирових тканин доцільно використовувати у визначенні лікувальної тактики. Якщо у пацієнтів знижена маса безжирової тканини, з метою збільшення м'язової тканини їм показано збільшення вмісту в їжі білка, а також посилений режим фізичних навантажень.

Таким чином, з урахуванням великої кількості осіб, у яких має місце порушення співвідношення маси жирової і безжирових тканин, для оцінки тяжкості ожиріння і призначення адекватного лікування необхідно визначати у них фактичну масу жиру, а не обмежуватися оцінкою лише ІМТ. Проте, на жаль, на сьогодні відсутні прості і доступні для практичної

охорони здоров'я способи вимірювання маси жиру в організмі хворого.

На основі вищевикладеного, існуючі суперечності в підходах до диференціальної діагностики різних клінічних форм ожиріння і можливі шляхи їх подолання можна узагальнити такими положеннями:

1. Не викликає сумнівів факт існування первинного ожиріння, не пов'язаного з певним захворюванням, і необхідності його виділення серед вторинних форм, при яких надлишок маси тіла виступає як один з проявів самостійної патології. Незаперечно також те, що розвиток первинного ожиріння пов'язаний з порушенням нормальних фізіологічних зв'язків між гіпоталамусом і жировими клітинами, які регулюють масу тіла. При цьому зміна ліпостату може бути обумовлена як спадковою схильністю, так і переважно аліментарним чинником. Визнаючи труднощі диференціювання первинного ожиріння на форми, що розрізняються ступенем спадкової схильності, слід вважати доцільним оцінювання морфологічної конституції хворих. Подальше вдосконалення знань в цій сфері забезпечить раннє виявлення осіб з «запрограмованим» ожирінням, що сприятиме підвищенню ефективності профілактичних заходів. Рішення цього завдання можливе не тільки за допомогою клініко-генеалогічного аналізу, але і оцінки антропометричних даних і інших фенотипічних особливостей як показників морфотипічної конституції зі схильністю до ожиріння.

2. Окрему групу захворювань з ожирінням представляють численні генетичні синдроми, які можна вважати недостатньо вивченими у зв'язку з низьким рівнем їх виявлення. Надлишок маси тіла, що спостерігається при цих синдромах, в одних випадках є наслідком різноманітних за характером нейрогуморальних розладів, в інших же може виступати як складова визначеного клінічного симптомокомплексу.

3. Ендокринна патологія як причина формування вторинного (симптоматичного) ожиріння існує у вигляді органічних, клінічно маніфестних форм (хвороба і синдром Іценка-Ку-

шинга, гіпотиреоз, гіпогонадизм та ін.), а також ендокринопатій функціонального характеру, обумовлених первинним ураженням системи гіпоталамус-гіпофіз із залученням до патологічного процесу периферичних ендокринних залоз. Зв'язок функціональних ендокринопатій з ураженням гіпоталамуса і спільність вегетативно-трофічних і гормонально-метаболических порушень, що спостерігається при цьому, є, мабуть, основою для об'єднання в одну групу різних захворювань, неоднорідних за характером гормональних дисфункцій. Ожиріння, таким чином, незалежно від особливостей патогенезу, стає одноманітним клінічним явищем, для позначення якого використовуються такі терміни, як «нейроендокринне ожиріння», «гіпоталамічне ожиріння», «діенцефальне ожиріння» та ін.

4. Оцінка характеру розподілу жиру з позицій приналежності ожиріння до андроїдного або гіноїдного типу, безумовно, надзвичайно важлива. Це пов'язано з тим, що андроїдне ожиріння, яке асоціюється з надмірним накопиченням вісцерального жиру, спричиняє формування різних компонентів метаболічного синдрому. Проте констатація типу ожиріння не тільки не виключає, але навіть визначає необхідність діагностики конкретних захворювань, оскільки одні з них супроводжуються андроїдним, інші – гіноїдним ожирінням. Слід враховувати також і факт існування проміжних або змішаних форм відкладення жиру, які не вкладаються у відомі параметри, що характерно для деяких ендокринопатій.

5. З урахуванням того, що первинному ожирінню властиві певні зміни гормонального гомеостазу, необхідна розробка діагностичних критеріїв, які забезпечують виділення таких форм й їх диференціювання з самостійною ендокринною патологією, що обумовлює симптоматичне або вторинне ожиріння. Рішення цього завдання представляється практично важливим для розробки адекватної лікувальної тактики. Так, якщо хворі з первинним ожирінням потребують лише збалансованого харчування і режиму фізичних навантажень, в лікуванні хворих з вторинним ожирінням необхідне вклю-

чення специфічних засобів для корекції гормональних порушень. При цьому необхідно взяти до уваги, що зміна лабораторних показників не може бути провідною у вирішенні питання про належність ожиріння до первинної або вторинної форми. Разом із гормональними дослідженнями необхідні також оцінка ретельно зібраного індивідуального анамнезу і об'єктивного статусу, генеалогічний анамнез, топічна діагностика.

6. Диференціювання ожиріння на первинне і вторинне, а також розділення останнього за етіопатогенетичними чинниками необхідні для адекватної оцінки кардіальної патології, від якої багато в чому залежать якість життя хворих і його тривалість. Ця необхідність пояснюється тим, що на формування кардіальних розладів впливає не тільки ожиріння, але і гормональні порушення, що викликають його, – це визначає вибір лікувальних заходів.

7. Безперечний зв'язок ожиріння з ураженням структур головного мозку, що включає як органічну патологію, так і функціональні порушення. Клінічна симптоматика, що спостерігається при цьому, і підходи до лікувальної тактики різні залежно від конкретного захворювання. Окрему групу складають хворі, у яких формування надлишку маси тіла обумовлене психічними розладами, що вимагає диференціювання з тими випадками, коли ожиріння є причиною змін нервово-психічної сфери.

Представлені дані свідчать про те, що побудова класифікації ожиріння є складним завданням, чим можна пояснити той факт, що в шістдесяті роки минулого століття авторитетні фахівці відмовилися від розгорненої класифікації ожиріння, обмежившись лише класифікацією причин цього захворювання [1]. Даної точки зору дотримувалися також В.Г. Баранов і М.М. Тушинская, які відстоювали нозологічний принцип диференціювання ожиріння [6]. На думку авторів, «...первичное ожирение, которое в диагнозе обозначается как самостоятельное заболевание – «ожирение», характеризуется тем, что первичные факторы его патогене-

за пока точно не известны. При ожирении, являющемся следствием других патологических процессов, таких, например, как синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз, краниофарингиома, травматическое или воспалительное повреждение определенных отделов гипоталамуса, в диагнозе вначале ставится основное заболевание, а затем, при более детальной формулировке, указывается на наличие ожирения».

Диференціювання ожиріння за вказаним нозологічним принципом представляється доцільним використовувати і в даний час, оскільки саме такий підхід дозволяє подолати суперечності, закладені в тих класифікаціях, які існують на сьогодні. При цьому передбачається, що і функціональні варіанти ендокринопатій, які прийнято відносити до нейроендокринної форми гіпоталамічного синдрому (нейроендокринне, гіпоталамічне ожиріння), також необхідно диференціювати за нозологічним принципом шляхом виділення його форм, що розрізняються за характером гормональних порушень. У цьому диференціюванні головним є виділення клінічних симптомомкомплексів, що розрізняються патогенетично, тобто за провідним чинником, відповідальним за формування клінічного симптомомкомплексу, що включає і ожиріння.

Виділення нозологічних форм ожиріння не протирічить сучасним уявленням про механізми його розвитку, оскільки діагноз конкретного захворювання є констатацією факту ураження однієї з ланок нейроендокринної системи. При цьому, у міру розширення наших знань у сфері функціонування ліпостату та їх впровадження в практичну охорону здоров'я рамки ожиріння з невідомими етіологічними чинниками, що розглядається як первинне, поступово звужуватимуться.

Широкий спектр захворювань, які супроводжуються ожирінням, а також значний поліморфізм їх клінічної симптоматики зумовлює те, що для діагностики цих захворювань необхідне об'єднання знань в різних розділах клінічної медицини – ендокринології, кардіології, неврології, генетики, андрології, гінекології тощо. Цими знаннями повною мірою повинні володіти, в першу чергу, сімейні лікарі.

У спробах об'єднання зусиль різних фахівців доцільне звернення до практики медико-генетичного консультування, коли з метою встановлення діагнозу здійснюється систематизація різноманітної щодо органів і систем симптоматики. Загальноприйнятим для клінічної генетики є соматогенетичне дослідження з синдромологічним анамнезом.

Соматогенетичне дослідження передбачає оцінку описових і вимірювальних показників різних органів і систем, що характеризують організм в цілому, що відповідає поняттю «фенотип хворого». Під фенотипом розуміють сукупність спостережуваних хімічних, структурних і функціональних властивостей організму, що є результатом взаємодії між генотипом і навколишнім середовищем [57].

Фенотипічні особливості (ознаки) можуть бути обумовлені монолокусними (моногенними) ефектами, коли за формування однієї ознаки відповідає один ген, і полілокусними (полігенними) впливами, коли ступінь вираженості ознаки залежить від взаємодії системи генів, причому істотна роль в цьому процесі належить ще і факторам середовища. Такі ознаки називаються мультифакторними, а патологічні стани, для прояву яких необхідно дві умови (наявність спадкової схильності і несприятливі дії зовнішнього середовища), належать до захворювань мультифакторних.

Істотним елементом програмування розвитку органів і систем плода є дерепресія певних ділянок спадкового апарату. Несприятливі екзогенні і ендогенні чинники можуть вносити істотні зміни до цього процесу і приводити до формування уроджених вад розвитку (УВР). Під УВР розуміють стійкі морфологічні зміни органа (органів), що виходять за межі варіації їх будови і виникають внутрішньоутробно [58].

Виділяють «великі» УВР, що ведуть до порушення функцій органів і вимагають хірургічної, ортопедичної або іншої корекції, і малі аномалії розвитку (МАР) або стигми дизембріогенезу, що не приводять до функціональних розладів. Більшість УВР мають мультифакторіальну етіологію, коли фенотипічний ефект визначається сумарною однонаправле-

ною дією полігенних систем мутантів. Шкідливі чинники середовища діють в чітко обмежені часом періоди ембріогенезу, протягом яких здійснюється закладка відповідних органів і систем (так звані термінаційні тератогенетичні періоди).

До виникнення МАР можуть привести впливи середовища, що мали місце на початку або у кінці термінаційного тератогенетичного періоду або ж слабо діють на всьому його протязі. Причиною формування МАР може бути також множинний (плейотропний) ефект генів-мутантів, що впливають відразу на декілька ознак.

МАР широко представлені у всіх морфологічних структурах людського тіла, проте враховуються переважно ті, які виявляються при зовнішньому огляді. Існує їх значний поліморфізм як в нормі, так і при патологічних станах. Патологічна приналежність МАР важко піддається інтерпретації і вважається неспецифічною, тоді як облік їх кількості є інформаційним. Емпірично визначені порогові значення стигматизації (5-7 МАР), перевищення яких у хворих з неясною за генезою формою патології може вказувати на провідну роль спадкових чинників в її походженні. МАР можна розцінювати як своєрідні фенотипічні маркери захворювань з генетичною детермінацією. Разом з тим, описані стійкі поєднання МАР, характерні для тих або інших спадкових синдромів, що є стійкими поєднаннями ознак, повторюються.

Синдромологічний аналіз можна представити як виділення зі всієї сукупності виявлених патологічних ознак такого клінічного симптомокомплексу, який дозволяв би діагностувати певний синдром. Виділення найбільш істотних «ключових» для даного захворювання ознак проводиться шляхом зіставлення клінічних проявів аналізованої патології з вже відомими синдромальними поєднаннями.

Виявлення особливостей об'єктивного статусу доповнюється оцінкою сімейного й індивідуального анамнезу. Ретельно зібраний анамнез у хворих з ожирінням дозволяє, перш за все, встановити період, коли почала збільшуватися маса тіла. Це може бути раннє дитинство, період пубертату, вагітність і

післяпологовий період, а також пізній зрілий вік, що у жінок відповідає настанню менопаузи. Поява ожиріння може збігатися із сповільненим або прискореним ростом і статевим дозріванням, з появою інших ознак гормональних порушень (гірсутизм, стрії, збільшення щитоподібної залози, порушення менструального циклу та ін.), з перенесеними неврологічними захворюваннями (травмами черепа, нейроінфекціями та ін.), а також переїданням під час хвороби і в період одужання. Формуванню ожиріння може сприяти тривале лікування кортикостероїдами і статевими гормонами, зміна способу життя на менш активний у фізичному плані, а також легка доступність продуктів, пов'язана з професією (у кухарів, кондитерів, офіціантів та ін.). Скарги, що виявляються у хворих, можуть передувати розвитку ожиріння або розцінюватися як його ускладнення. Так, за наявності сонливості або задишки необхідно встановити, чи не з'явилися ці скарги до початку збільшення маси тіла як ознаки самостійного захворювання. Анамнез хвороби включає також докладну характеристику лікування, що проводилося раніше, і його результатів.

Визначаючи зв'язок розвитку ожиріння з вказаними зовнішніми умовами, враховується і те, що нерідко вони лише сприяють прояву спадкової схильності до нього. Сімейний анамнез повинен містити докладні дані про наявність як ожиріння, так й інших компонентів метаболічного синдрому (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, подагри та ін.) серед родичів пробанда, особливо першого (батьки, брати і сестри) і другого (дідусі і бабусі, дядьки і тітки) ступеня спорідненості.

Для лікарів-генетиків, що використовують соматогенетичне дослідження з синдромологічним аналізом як основний метод діагностичних досліджень, в об'єктивному статусі хворих немає «дрібниць». Різні поєднання МАР, до якої, наприклад, належать пігментні плями на шкірі, що часто зустрічаються в загальній популяції, деформації вух і зубів, подовжені або укорочені пальці і багато інших ознак, лікарями-генетиками розцінюються як ознаки того або іншого синдрому, тоді як у лікарів інших спеціальностей вони залишаються поза

увагою. Саме цим можна пояснити низький рівень виявлення генетичних синдромів, і синдроми з ожирінням в цьому плані не є винятками.

У керівництві з клінічної ендокринології, а також монографіях і численних публікаціях іншого рівня, присвячених ожирінню, МАР представлені в основному в рамках описів генетичних синдромів – Прадера-Віллі, Лоуренса-Муна-Барде-Бідля та інших. У деяких дослідженнях виділені так звані гіпоталамічні стигми, які розцінюються як ознаки первинних гіпоталамічних уражень або нейроендокринної форми гіпоталамічного синдрому [59]. До них належать гіперпігментація і гіперкератоз шкіри на ділянках тертя (симптоми «брудних ліктів», «брудної шиї», «нечистоти шкіри»), перламутрові стрії, мармурове забарвлення шкіри та інші.

На думку Г.А. Мельниченко і И.И. Дедова [11], «...формирование указанных «гипоталамических» стигм и функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы является не причиной, а следствием и проявлением ожирения, а степень их выраженности коррелирует с длительностью и тяжестью ожирения и возникающих при нем трофических расстройств». Таким чином, встановлення діагнозу і використання терміну «гіпоталамічний синдром» автори вважають неправомірним.

Доказом великої практичної цінності соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом можуть служити результати наших власних досліджень, які ґрунтуються на використанні даного методу при обстеженні жінок з надмірною масою тіла і полікістозом яєчників (Розділ 8 «Ожиріння і полікістоз яєчників»).

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. – Ленинградское отделение: Медицина, 1989. – 256 с.
2. Сейленс Л.Б. Ожирение. Эндокринология и метаболизм. – М.: Медицина, 1985. – Т. 2. – 416 с.
3. Егоров М.Н., Левитский Л.М. Ожирение. – М.: Медицина, 1964. – 307 с.

4. Lozinski J. Obesity (classification, pathogenesis, complications therapy) // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1962. – Vol. 32. – № 1. – P. 223-236.
5. Masek J., Osancova K., Slabochova Z. Epidemiology and pathogenesis of obesity // *Cesk. Gastroent. Vyz.* – 1962. – Vol. 16. – P. 223-229.
6. Баранов В.Г., Тушинская М.М. Ожирение // В кн: *Руководство по клинической эндокринологии.* – Л., 1997. – С. 578-609.
7. Князев Ю.А., Картелишев А.В. Ожирение у детей. – М.: Медицина, 1982. – 80 с.
8. Хавин И.Б. Основные принципы классификации ожирения // *Проблемы эндокринологии.* – № 3. – 1986. – С. 48-50.
9. Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения // *Журн. АМН України.* – 2003. – № 3. – С. 423-437.
10. Беул Е.А., Оленева Е.А., Шатерников В.А. Ожирение. – М.: Медицина, 1986. – 190 с.
11. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
12. Neel J. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by “progress”? // *Am. J. Hum. Genet.* – 1962. – № 14. – С. 353-362.
13. Ожирение / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2003. – 520 с.
14. Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Патогенетические основы алиментарного ожирения // *Тер. архив.* – 1989. – № 9. – С.120-125.
15. Tremblay A. Human obesity: a defect of lipid oxidation or in thermogenesis? // *Int. J. Obes.* – 1992. – Vol. 16. – P. 953-957.
16. Van Baak M. Exercise training and substrate utilization in obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Apr. 29. – Suppl. 3. – P. 11-17.
17. Helge J., Fraser A., Kriketos A. et al. Interrelationships between muscle fibre type, substrate oxidation and body fat // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23 (9). – P. 986-991.
18. Kriketos A., Lillioja S., Pan D. et al. Interrelationships between muscle metabolism and obesity in adult pima indians // *Int. J. Obes.* – 1995. – Vol. 19. – P. 211.
19. Князев Ю.А., Картелишев А.В. Генетические аспекты ожирения у детей // В кн.: *Вопросы физиологии и патологии обмена веществ в детском возрасте.* – М., 1970. – С. 177-178.
20. Князев Ю.А., Картелишев А.В. Характеристика adiposus-генотипа и процесса его фенотипирования // В кн.: *Эндокринная регуля-*

ция специфических функций организма в различные возрастные периоды. Физиология и патология эндокринной системы у детей. – М., 1975. – С. 98-101.

21. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). – М.: Медицина, 2002. – 752 с.

22. Клиническая эндокринология / Под ред. М.Я. Брейтмана, С.А. Воронова и др. – Ленинград, 1930. – 540 с.

23. Штефко В.Г., Островский А.Д. Схема клинической диагностики конституциональных типов. – М., 1929. – 79 с.

24. Клиорин А.И., Чтецов В.П. Биологические проблемы учения о конституциях человека. – Л.: Наука, 1979.

25. Улкинс Л. Диагностика и лечение эндокринных нарушений в детском и юношеском возрасте. – М.: Медгиз, 1963. – 415 с.

26. Татонь Я. Ожирение. – Варшава: Польское медицинское издательство, 1981. – 363 с.

27. Гребова Л.П., Князев Ю.А., Спасина Л.Н. Пролонгированный катамнез девочек-подростков, страдающих ожирением // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 668.

28. Гречанина Е.Я. Наследственные заболевания в патологии человека // Харьковский медицинский журнал. – 1995. – № 3-4. – С. 5-10.

29. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Часть 1. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 1. – С.72-80.

30. Фомин В.В., Моисеев С.В., Саркисова И.А. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана // Клиническая медицина. – 2001. – Т. 79, № 9. – С. 65-69.

31. Юлес М., Холло И. Динамика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. – Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1967. – 882с.

32. Vague L. La differentiation sexuelle factor determinates formes de l'obesite // La Press Medicale. – 1947. – № 55. – P. 339-340.

33. Поповичи Д., Схэлян В. Гормоны и сердечно-сосудистая патология. – Будапешт, 1969. – 392 с.

34. Дуденко Н.В., Тихонова Е.П. Ожирение у детей и подростков. – Киев: Медицинское письмо, 1969.

35. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. – Л.: «Медицина», Ленинградское отделение, 1980. – 263 с.

36. Руководство по эндокринологии / Под ред. Б.В. Алешина, С.Г. Генеса, В.Г. Вогралика. – М.: Медицина, 1973. – 512 с.

37. Гроллман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1969. – 512 с.
38. Эндокринологія / За ред. П.М. Боднара. – Київ: Здоров'я, 2002. – 508 с.
39. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
40. Александер Ф. Психосоматическая медицина. – М.: Геррус, 2000. – 296 с.
41. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике. – СПб., 2000. – 272 с.
42. Старостина Е.Г. Особенности диагностики и лечения психосоматических расстройств в работе врача общей практики // В сб.: Альманах клинической медицины, т. VII (Ред. В.И. Шумский). – М.: МОНИКИ, 2004. – С. 239-249.
43. Старостина Е.Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением // Врач. – 2005. – № 2. – С. 28-31.
44. Peters A. The selfish brain: competition for energy resources // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2004. – № 28(2). – P. 143-180.
45. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. – М.: Медпрактика, 2002. – 127 с.
46. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Проблемы эндокринологии. – 1996. – № 6. – С. 30-34.
47. Hashimoto N., Saito J. Diagnostic criteria of insulin resistance and multiple risk factor syndrome // *Nippon Rinsho.* – 2000. – V Feb. 58. – № 2. – P. 405-415.
48. Сидоров П.И., Именова Н.И., Соловьев А.Г. Коррекция избыточной массы тела. Руководство для врачей. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 143 с.
49. Терещенко И.В. Патогенетическое обоснование лечения ожирения // Проблемы эндокринологии. – 1993. – № 4. – С.18-21.
50. Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде. Медицина и здравоохранение. Обзорная информация. – М.: Союзмедформ, 1991. – 67 с.
51. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. – Ленинград: «Медицина», Ленинградское отделение, 1980. – 263 с.
52. Хижняк О.О. Клініко-патогенічні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харків, 2005. – 37 с.
53. Даржаев З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейроэндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики): Дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 139 с.

54. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Н. и др. Гинекологическая эндокринология. – М.: Медицина, 1993. – 499 с.
55. Серов В.Н., Тумилович Л.Г., Улятовская Л.Н. Клиническая и гормональная характеристика больных послеродовым ожирением // Акуш. и гин. – 1985. – № 9. – С. 26-29.
56. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. – М: Издательство Бином, 2004. – 239 с.
57. Синдромологический анализ в клинической генетике: метод. рекомендации / Сост. Е.Я. Гречанина, Э.А. Песочина, В.М. Зеленый – Х., 1992. – 15 с.
58. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. – М.: Медицина, 1989. – 205 с.
59. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: дифференциально-диагностические подходы и критерии диагноза // Проблемы эндокринологии. – 1992. – № 6. – С. 39-45.

РОЗДІЛ 3

ОЖИРІННЯ ЯК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1. Концепція метаболічного синдрому

Ожиріння є обов'язковим компонентом кластера метаболічних порушень, спостережуваних у одних і тих же хворих. Про стійке поєднання патогенетично взаємозв'язаних складових було відомо ще на початку ХХ сторіччя. У 1923 році шведський лікар Eskil Kuřin зазначив, що високий артеріальний тиск, гіперглікемія і підвищений вміст сечової кислоти часто зустрічаються у пацієнтів одночасно. Він опублікував спостереження під терміном «синдром гіпертонії-гіперглікемії-гіперурикемії» [1]. Наступну спробу об'єднати ряд метаболічних порушень зробив Р. Avogadro в 1965 році. J.P. Samus в 1966 році ввів у науковий вжиток термін «метаболічний трисиндром», який включав гіперліпідемію, ЦД і подагру. Образний термін «синдром недостатку» дали цьому стану Н. Mehnert і Н. Kuhlmann, а пізніше з'явився власне термін «метаболічний синдром», авторами якого були М. Hanefeld, W. Leonhardt. Інтерес до цієї проблеми не згасав, більше того, вона отримала подальший розвиток через формування концепції про чинники ризику. В середині ХХ сторіччя в індустріальних країнах світу стрімко збільшилася частота маніфестації клінічного атеросклерозу. Численні проспективні епідеміологічні дослідження встановили взаємозв'язок між захворюваністю і смертністю від серцево-судинних захворювань і акумуляцією в анамнезі певних чинників, які підвищують ризик розвитку фатальних наслідків.

У 1988 році G.M. Reaven ідентифікував і об'єднав кластер метаболічних серцево-судинних чинників ризику під назвою

«синдром X», про що було повідомлено в його Banting лекції, при цьому він підкреслив, що індивідуальні ознаки даного стану пов'язані загальною етіологією [2]. Відповідно до пропозиції G.M. Reaven компонентами «синдрому X» є: інсуліно-резистентність, толерантність до глюкози, гіперінсулінемія, підвищення рівня тригліцеридів, зниження ХС ЛПВЩ, АГ. У 1989 році N. Kaplan запропонував термін «смертельний квартет», включивши в нього ЦД II типу, АГ, дисліпідемію і абдомінальне ожиріння, зробивши акцент на останньому [3]. У 1991 році R.A. de Fronzo, E. Ferrannini ввели в клінічну практику термін «синдром інсулінорезистентності», віддавши пальму першості серед інших метаболічних порушень саме інсулінорезистентності, що найкращим чином виражає механізм інтеграції симптомів [4]. Пізніше всі ці порушення доповнилися судинними порушеннями і сформувалося поняття про метаболічний судинний синдром. G. Enzi запропонував шість метаболічних аномалій, об'єднавши їх терміном «смертельний секстет». На даний час в міжнародній і вітчизняній медицині найчастіше використовують термін «метаболічний синдром», синонімом є термін «синдром інсулінорезистентності».

Історія вивчення метаболічного синдрому наведена в таблиці 3.1.

Як видно з представленого історичного огляду, різними авторами були запропоновані різноманітні критерії метаболічного синдрому, частина з яких збігається, а деякі виступа-

Таблиця 3.1

Метаболічний синдром (історія вивчення)

Поліметаболічний синдром (P. Avogaro, 1965)
Метаболічний трисиндром (J.P. Camus, 1966)
Синдром недостатку (H. Mehnert, H. Kuhlmann, 1980)
Метаболічний синдром (M. Hanefeld, W. Leonhardt, 1980)
Синдром X (G.M. Reaven, 1988)
Смертельний квартет (N. Kaplan, 1989)
Синдром інсулінорезистентності (R.A. de Fronzo, E. Ferrannini, 1991)
Смертельний секстет (G. Enzi, 1994)
Метаболічний судинний синдром (M. Hanefeld, 1997)

ють як самостійні компоненти. У подальші роки до «класичних критеріїв», таких, як інсулінорезистентність, ожиріння з абдомінальним типом розподілу жирової тканини, АГ, додано нові складові цього синдрому. Їх стає більше пропорційно збільшенню кількості досліджень з даної проблеми, і цей перелік включає: мікроальбумінурію, гіперурикемію, гіперфібриногенемію, порушення фібринолізу і коагуляції, імунозапальний процес і дисфункцію ендотелію [5].

Дійсно, додаткове виділення вищеперелічених порушень більш повно відображає суть метаболічного синдрому. Проте діагностика метаболічного синдрому ризикує виявитися дуже важкою, а розширення спектра патології в рамках одного синдрому може встановити бар'єр перед лікарем і спричинити трансформацію практичної проблеми в суто теоретичну як предмет для наукових досліджень.

Спираючись на дані факторного аналізу декількох проспективних досліджень, В. J. Shen et al. вивчили внесок кожного з компонентів метаболічного синдрому у величину відносного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [6]. Вони розробили концепцію, за якою метаболічний синдром можна показати у вигляді ієрархічної структури. Основними компонентами метаболічного синдрому є інсулінорезистентність і ожиріння, далі йде дисліпідемія і, наостанок, АГ. Таким чином, ожирінню відводиться значне місце як компоненту метаболічного синдрому.

Ожиріння є, мабуть, ще недостатньо усвідомленою проблемою охорони здоров'я, і поступове розуміння всіх несприятливих наслідків стало можливим завдяки введенню стандартизованих показників, які дозволяють оцінювати наявність і ступінь ожиріння, і як результат таких інновацій – проведення широкомасштабних численних епідеміологічних і клінічних досліджень, що оцінюють взаємозв'язок ожиріння і частоти в популяції АГ, ІХС та їх фатальних і нефатальних ускладнень. Мотивацією для створення стандартизованих критеріїв маси тіла стали зроблені більше 50 років тому спостереження про те, що чоловіки і жінки із зайвою масою тіла

мають коротшу тривалість життя. Цей факт впровадили в свою діяльність страхові компанії. У історичному аспекті першою зробили спробу розробити критерії ідеальної маси тіла експерти Metropolitan Life Insurance Company, які створили таблиці з урахуванням маси, зросту і статури [7]. На даний час загальноприйнятим критерієм для розмежування людей за ступенем їх огрядності вибрано такий критерій, як ІМТ, який виражається в кг/м² і розраховується за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{[\text{зріст (м)}]^2}$$

На підставі цього показника робочою групою експертів ВООЗ в 1997 році в Женеві розроблено класифікацію надмірної маси тіла і ожиріння у дорослих (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997)

Типи маси тіла	ІМТ (кг/м ²)
Дефіцит маси тіла	<18,5
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Надмірна маса тіла	25,0-29,9
Ожиріння I ступеня	30,0-34,9
Ожиріння II ступеня	35,0-39,9
Ожиріння III ступеня	>40

Використовуючи такий критерій, як ІМТ, зроблено висновки про поширення ожиріння і його несприятливі наслідки. Проте під час епідеміологічних спостережень отримано дані про те, що не тільки наявність ожиріння, але і тип розподілу жиру в організмі впливають на ускладнення, зумовлені надмірною масою тіла.

У результаті дисбалансу між енергією, що поступає з їжею і енергією, яка витрачається, надмірна енергія акумулюється в жирових клітинах, призводячи до збільшення їх розміру і кількості, морфологічно виявляючись гіперплазією і гіпертрофією.

Ще в 1947 році французький лікар L. Vague виділив два типи ожиріння: гіноїдний і андроїдний [8]. Гіноїдний (від грець-

кого gynaikos – жінка) тип ожиріння характеризується відносно рівномірним розподілом жиру в підшкірній клітковині з переважанням у ділянці і сідниць і стегон. Інші назви цього типу: периферичне, сіднично-стегове, нижнє, «грушо-подібне» ожиріння, для якого характерна гіперплазія жирових клітин.

Андроїдний (від грецького andros – чоловік) тип характеризується нерівномірним розподілом жиру з переважним накопиченням в ділянці верхньої половини тулуба, на животі, збільшенням вісцелярного жиру (у сальнику, брижі і ретроперитональній ділянці), практично повною відсутністю на кінцівках і сідницях. Інші назви цього типу: абдомінальне, вісцеральне, верхнє, чоловіче, «яблучне» ожиріння, для якого характерна гіпертрофія жирових клітин.

Тому з'явилися такі показники, як співвідношення розмірів талія/стегна і окружність талії. Певні кількісні величини цих показників служать діагностичними критеріями абдомінального ожиріння, яке є складовою частиною метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ (1998); експертів національної холестеринової програми із виявлення, оцінки і лікування високого рівня холестерину крові у дорослих – АТР III (2001); Міжнародної федерації діабету (2005).

У практичній діяльності результати діагностичних заходів доцільно оцінювати відповідно до структури метаболічного синдрому, яка була стандартизована і систематизована міжнародними класифікаціями. Експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я запропоновані критерії метаболічного синдрому, представлені в таблиці 3.3 [9]. Для підтвердження наявності метаболічного синдрому обов'язковим є поєднання I критерію з будь-якими двома іншими.

У 1999 році Європейською групою із вивчення інсулінорезистентності (European Group Study of Insulin Resistance (EGIR)) були запропоновані діагностичні критерії, з числа яких були виключені ЦД і мікроальбумінурія, вираженість інсулінорезистентності пропонували оцінювати за величиною гіперінсулінемії, а пороговий рівень АТ понижено до 140/90 мм рт.ст. [10].

Інші критерії метаболічного синдрому за EGIR істотно не відрізнялися від раніше рекомендованих ВООЗ (табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Критерії метаболічного синдрому (ВООЗ)

Компоненти	Критерії
Порушення вуглеводного обміну: – ЦД II типу; – інсулінорезистентність; – порушення толерантності до глюкози	ЦД II типу: – рівень глюкози плазми натще > 7,0 м/мг – метод НОМА – рівень глюкози плазми натще 6,1-7,0 ммоль через 2 год після навантаження глюкози >7,8 ммоль
Артеріальна гіпертензія	> 160/90 мм рт.ст.
Дисліпідемія – тригліцериди і/або – холестерин ліпопротеїдів високої щільності	> 1,70 ммоль/л (150 мг/дл) < 0,9 ммоль/л (35 мг/дл) у чоловіків < 1,0 ммоль/л (39 мг/дл) у жінок
Центральне ожиріння	Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс Т/С) у чоловіків > 0,90 у жінок > 0,85 і/або індекс маси тіла > 30 кг/м ²
Мікроальбумінурія	≥ 20 мг/хв або співвідношення альбумін/креатинін > 30 мг/д

Таблиця 3.4

Критерії метаболічного синдрому Європейської групи із вивчення інсулінорезистентності European Group Study of Insulin Resistance (EGIR 1999)

1	Гіперінсулінемія натще (верхній кuartиль рівня інсуліну в популяції) і ще два критерії:
2	АТ ≥ 140/90 мм рт.ст. або лікована АТ
3	Висока концентрація глюкози натще ≥ 110 мг/дл (6,0 ммоль/л, ЦД виключено з числа критеріїв
4	Концентрація тригліцеридів ≥ 2 ммоль/л або концентрація ХСЛПВП ≤ 1,0 ммоль/л або лікована дисліпідемія
5	Окружність талії ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок

Діагностичний алгоритм EGIR більше відповідає класичним уявленням про метаболічний синдром, проте він не

отримав широкого визнання серед дослідників. Крім того, відсутність суворих критеріїв гіперінсулінемії не сприяла впровадженню рекомендацій EGIR в клінічну практику.

Критерії експертної комісії Національної (американської) освітньої програми із виявлення, оцінки і лікування гіперхолестеринемії у дорослих (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (The Third Report of the Adult Treatment Panel [ATP III]) були опубліковані двома роками пізніше (табл. 3.5) [11].

Таблиця 3.5

Критерії метаболічного синдрому (АТР ІІІ)

Компоненти	Критерії
Абдомінальне ожиріння	Окружність талії у чоловіків > 102 см у жінок > 88 см
Дисліпідемія – тригліцериди – холестерин ЛПВЩ	≥ 1,70 ммоль/л (≥ 150 мг/дл) < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків < 1,3 ммоль (50 мг/дл) у жінок
Артеріальний тиск	≥ 130/85 мм рт.ст.
Висока концентрація глюкози натще	>6,0 ммоль (110 мг/дл)*

* Американська діабетична асоціація в 2001 році встановила «відрізну точку» 5,6 ммоль/л для предіабету, який повинен бути ідентифікований в рамках метаболічного синдрому.

Згідно з класифікацією АТР ІІІ, для підтвердження діагнозу метаболічного синдрому достатньо наявності трьох вищеперелічених критеріїв.

У рекомендаціях АТР ІІІ в число критеріїв метаболічного синдрому інсулінорезистентність не була включена. Мабуть, причиною такого рішення стали різноманітність методичних підходів до проблеми і відсутність єдиного кількісного еквівалента інсулінорезистентності. Для формування діагностичного висновку замість визначення рівня інсуліну в рекомендаціях АТР ІІІ пропонується враховувати звичніший

критерій – концентрацію глюкози в крові. Такий підхід, незважаючи на патофізіологічну обмеженість, дає можливість проведення скринінг-діагностики метаболічного синдрому в щоденній практиці і забезпечує зіставність результатів в наукових дослідженнях.

Американська асоціація клінічних ендокринологів (The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)) оприлюднила свою позицію щодо діагностики метаболічного синдрому. Фахівці з цієї організації замість терміну «метаболічний синдром» використовують поняття «синдром інсулінорезистентності» і виключають цукровий діабет з числа діагностичних критеріїв (табл. 3.6) [12].

Таблиця 3.6

**Критерії метаболічного синдрому
Американської асоціації клінічних ендокринологів**

1	ІБХС, АГ, полікістоз яєчників, acanthosis nigricans
2	Сімейний анамнез ЦД II типу, АГ, ІХС
3	Діабет вагітних в анамнезі, порушення толерантності до глюкози
4	Не європеоїдна раса
5	Малорухливий спосіб життя
6	ІМТ > 25 кг/м ² і/або окружність талії > 102 см у чоловіків і > 88 см у жінок
7	Вік старше 40 років
Достатньо хоч би одного з вищеперелічених критеріїв і двох з нижчевказаних:	
1	Рівень тригліцеридів \geq 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
2	Концентрація ХС ЛПВЩ: < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків і < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок
3	Концентрація глюкози натще \geq 110 мг/дл (6,0 ммоль/л) або концентрація на 120 хвилині ОТГГ \geq 200 мг/дл (11,1 ммоль/л), ЦД виключено з числа критеріїв
4	Високий АТ \geq 130/85 мм рт.ст.

Підвищена маса тіла, відповідно до цієї класифікації, оцінюється як ІМТ >25 кг/м². Дуже важливо, що це єдина класифікація, в перелік якої включена акушерсько-гінекологічна і ендокринна проблема – синдром полікістозних яєчників.

У рекомендаціях Європейської асоціації із вивчення діабету і Європейського товариства кардіологів, представлених в 2007 році, пріоритетною визнана класифікація метаболічного синдрому Міжнародної федерації діабету [13], згідно з якою пропонується комбінація центрального ожиріння як головного маркера з двома іншими, за вибором з чотирьох, чинниками: гіпертригліцеридемією, зниженням ХС ЛПВЩ, АГ, підвищенням глюкози натще (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Критерії метаболічного синдрому
Міжнародної федерації діабету**

Центральне ожиріння (окружність талії ≥ 94 см для європейських чоловіків і ≥ 80 см для європейських жінок, етнічні специфічні показники для інших груп) плюс будь-які два інші чинники з наступних чотирьох:
Підвищений рівень тригліцеридів: $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл), або специфічне лікування цієї дисліпідемії
Зниження ХС ЛПВЩ $<1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і $<1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або специфічне лікування цієї дисліпідемії
Підвищений АТ: САТ ≥ 130 або ДАТ ≥ 85 мм рт.ст. або лікування раніше діагностованої АГ
Підвищення глюкози плазми натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований ЦД II типу
Якщо рівень глюкози вище 5,6 ммоль/л або 100 мг/дл, настійно рекомендують провести оральний тест толерантності до глюкози, але це не обов'язково для визначення наявності цього синдрому

Якщо прослідкувати класифікації метаболічного синдрому, наведені експертами різних медичних асоціацій, то привертає увагу той факт, що ожирінню за ступенем тяжкості відводилися певні місця (табл. 3.8).

Так, в критеріях метаболічного синдрому ВООЗ на першому місці розташовуються порушення вуглеводного обміну (ЦД або порушення толерантності до глюкози, або інсуліно-резистентність, виявлена за методом НОМА), а такий чинник, як ожиріння, посідає четверте місце.

У інших трьох подальших класифікаціях ожиріння очолює перелік компонентів метаболічного синдрому. Характерно, що

Таблиця 3.8

Критерії ожиріння відповідно до міжнародних класифікацій

Національні і міжнародні організації	Критерії ожиріння як компоненту метаболічного синдрому
Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO) – 1998	Центральне ожиріння: відношення окружності талії до окружності стегон (індекс Т/С) >0,90 у чоловіків і >0,85 у жінок і/або ІМТ >30 кг/м ²
Національна освітня програма із виявлення, оцінки і лікування високого холестерину крові у дорослих (АТР) – 2001	Абдомінальне ожиріння: окружність талії >102 см у чоловіків і >88 см у жінок
Американська асоціація клінічних ендокринологів – 2003	Надмірна маса тіла/ожиріння: ІМТ >25 кг/м ²
Міжнародна федерація діабету – 2005-2007	Збільшення окружності талії (специфічне для різних етнічних груп)

в трьох класифікаціях з чотирьох, першорядне значення надають саме абдомінальному ожирінню, яке має різні кількісні характеристики окружності талії, причому запропоновані критерії достатньо суворі. Більш того, на міжнародній конференції з предіабету і метаболічного синдрому в Берліні (2005) ці вимоги були посилені, розміри окружності талії як нормативи були зменшені.

Міжнародна федерація діабету запропонувала універсальну систему, відповідно до якої розміри окружності талії, обрані як граничні показники, повинні бути специфічними для різних етнічних груп. Це логічно виправдано, оскільки навряд чи зіставні талії представників азійської, американської і європейської популяцій.

На даний час відзначають відсутність конкордантності між різними визначеннями метаболічного синдрому, які мають багато спільного, але вони також мають відмінності (табл. 3.9), які вносять розбіжності до інтерпретації епідеміологічних досліджень.

Залишаються дискусійними проблеми трактування комплексу метаболічних порушень, що знайшло віддзеркалення

Таблиця 3.9.

Діагностичні критерії метаболічного синдрому

	World Health Organization (WHO)	National Cholesterol Education Program (ATP III)	International Diabetes Federation (IDF)
Критерії	Гіперлікемія/інсулінорезистентність + два або більше чотирьох критеріїв	Три або більше п'яти критеріїв	Центральне ожиріння + два або більше чотирьох критеріїв
Центральне ожиріння	Відношення окружності талії/окружності стегон – >0,9 (чоловіки) >0,85 (жінки) і/або ІМТ >30 кг/м ²	Окружність талії: свропейці – ≥102 см (чоловіки) ≥88 см (жінки); азіати – ≥90 см (чоловіки) ≥80 см (жінки)	Окружність талії: араби – ≥94 см (чоловіки) ≥80 см (жінки); Південна Африка, Китай, Південна і Центральна Америка – ≥90 см (чоловіки) ≥80 см (жінки); Японія – ≥85 см (чоловіки) ≥90 см (жінки)
Гіперлікемія	Інсулінорезистентність, ЦД II типу, порушення толерантності до глюкози	Рівень глюкози натще ≥5,6 ммоль/л	Рівень глюкози натще ≥5,6 ммоль/л або ЦД II типу
Дисліпідемія	Рівень ТГ ≥1,7 ммоль/л і/або рівень ХС ЛПВЩ <0,9 ммоль/л (чоловіки) <1,0 ммоль/л (жінки)	Рівень ТГ ≥1,7 мМоль/л або терапія ГТТ Рівень ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л (чоловіки) <1,3 ммоль/л (жінки) або медикаментозна корекція низького рівня ХС ЛПВЩ	Рівень ТГ ≥1,7 ммоль/л або специфічне лікування. Рівень ХС ЛПВЩ <1,03 ммоль/л (чоловіки) <1,29 ммоль/л (жінки) або медикаментозна корекція низького рівня ХС ЛПВЩ

	World Health Organization (WHO)	National Cholesterol Education Program (ATP III)	International Diabetes Federation (IDF)
Артеріальний тиск	≥160/90 мм рт.ст.	САТ ≥130 мм рт.ст. ДАТ ≥85 мм рт.ст.	САТ ≥130 мм рт.ст. ДАТ ≥85 мм рт.ст. або лікування раніше діагностованої АГ
Інше	Мікроальбумінурія: екскреція альбуміну з сечею >20мг/хв або співвідношення альбумін/креатинін >30мг/д		

в статті G. Reaven (2004), яка має назву: «Метаболічний синдром або синдром інсулінорезистентності? Різні назви, різні концепції і різні цілі» [14]. Дійсно, на ці животрепетні питання до цих пір не отримано відповіді і необхідне їх подальше вивчення і розгляд.

3.2. Епідеміологія ожиріння

За останні роки ожиріння стало одним з найпоширеніших і найнесприятливіших явищ. Темпи зростання ожиріння набувають загрозливих розмірів. У опублікованому в 1997 році повідомленні Всесвітньої організації охорони здоров'я підкреслюється, що «поширення ожиріння настільки стрімко прогресує і має несприятливі наслідки, через що не можна нехтувати цією соціальною проблемою нашого часу, яка впливає на здоров'я» [15].

Підставою для цього твердження стали як епідеміологічні, так і клінічні спостереження. Ожиріння стає одним з лідируючих чинників ризику ІХС, АГ, цереброваскулярної патології. Разом з цим, при ожирінні зростає вірогідність розвитку інших захворювань і метаболічних порушень.

Всі ці захворювання важким тягарем лягають не тільки на кожного хворого, його сім'ю, а також на суспільство в цілому. Тому ожиріння – це не тільки медична, але і соціальна, економічна проблема сучасного суспільства, оскільки в розвинених країнах світу витрати на лікування ожиріння і супутніх захворювань оцінюють в 8-10 % всіх витрат на охорону здоров'я.

Проспективні дослідження дозволяють говорити про прогностичну значущість надмірної маси тіла відносно розвитку майбутніх ускладнень. Поширення ожиріння в різних країнах і континентах відрізняється. Ці відомості залежать як від дійсної частоти ожиріння, так і від критеріїв, які методологічно використовують для виявлення цього стану. Проте провідні дослідницькі центри застосовують єдині стандарти, тому правомірно проводити зіставлення.

Найбільше досліджень проведено в США, і тому найповніше і найчастіше цитують статистичні показники саме по цій країні [16]. Ці дослідження розпочато дослідницькою групою NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в 1960 році. Відповідно до цих даних поширення надмірної маси тіла у дітей віком 6-11 років виросла з 4 % у 1971-74 рр. до 17,5 % у 1999-2000 роках. Кількість підлітків віком 12-19 років з надмірною масою тіла збільшилася з 6,1 % до 17 %. Серед дітей віком 2-5 років надмірну масу тіла спостерігають у 14 %. Ці показники були нижчі в попередні роки – 10,3 % [17].

Отримані гнітючі статистичні показники серед дорослих дали підставу розглядати ожиріння як епідемію, оскільки в США спостерігають ожиріння у 19,8 %, а у 35,1 % виявляють надмірну масу тіла [18]. Тривогу викликали відомості, що представляють зведені показники дослідження NHANES. У період з 1988-1994 по 1999-2000 роки поширення надмірної маси тіла серед дорослих збільшилося з 55,9 % до 64,5 %, а ожиріння з 22,9 % до 30,5 % [19].

На підставі даних NHANES 2001-2002 рр. в популяції США спостерігалася різна варіація частоти ожиріння залежно від етнічної приналежності [20]. Ця тенденція була характерна для жінок, але відсутня у чоловіків. Найвища частота надмірної маси тіла виявлена у жінок африканського походження (68,6 %), дещо рідше у білих жінок (56,0 %) і американок мексиканського походження (54,5 %). Етнічні відмінності були більш демонстративні при зіставленні частоти ожиріння: 41,5 % – у афроамериканок; 19,3 % – у білих жінок і 26,2 % – у мексико-американок. Більше того, за даними NHANES, надмірна маса тіла в США збільшилася з 64,5 % (1999-2000 рр.) до 66,3 % (2003-2004 рр.) [21].

У 2007 році Американською асоціацією серця і інсульту представлені статистичні дані про поширення надмірної маси тіла і ожиріння, згідно з якими в США налічується 140 млн дорослих з надмірною масою тіла і 66 млн з ожирінням [22]. Економічні витрати, пов'язані з лікуванням ожиріння і його наслідків, в США складають 117 більйонів доларів [23]. Цей

швидкий несподіваний стрибок в поширенні ожиріння спонукав фахівців Американської асоціації кардіологів інтенсифікувати зусилля на «приборкання» наслідків цієї епідемії.

У країнах Європи ситуація із поширення ожиріння сприятливіша, ніж в США, проте показники також гнітючі [24]. У Великобританії 37 % чоловіків і 24 % жінок мають надмірну масу тіла, а 17 % чоловіків і 19,5 % жінок – ожиріння. Встановлена залежність між позитивною динамікою маси тіла і деякими професіями, а саме – ожиріння переважає у чоловіків-бізнесменів і представників «середнього класу». Відсутні відмінності маси тіла серед жителів міської і сільської місцевості. Неприятливі показники частоти ожиріння, і особливо його динаміки, отримані у Франції. В цілому не менше 25 % жителів мають ожиріння, в старших вікових групах цей показник збільшується до 50 %, що відбивається на високих показниках смертності, зумовленої ускладненнями, які мають причинний зв'язок з ожирінням. У Німеччині збільшилася кількість жителів з ожирінням, причому спостерігається тенденція до прогресуючого зростання огрядних серед молоді, що пов'язано з надмірним вживанням пива і висококалорійних алкогольних напоїв. У Італії і Іспанії збільшується кількість осіб з ожирінням, причому переважно за рахунок молоді.

Вплив ожиріння на загальну смертність встановлений в 32-річному спостереженні 227 тис. норвезьких хлопчиків і дівчаток. Поширеність дитячого ожиріння склала від 27 до 36 %. Підлітки з надмірною масою тіла мають високі шанси зберегти надмірну масу тіла в дорослому віці. Ця тенденція збільшиться до 80 %, якщо один або обидва батьки мають надмірну масу тіла або ожиріння [25].

Найнижчу частоту ожиріння серед населення країн Європейського Союзу зареєстровано у Фінляндії – 19 % серед чоловіків і 18 % серед жінок. Ці показники значно зростають (27 і 26 % відповідно) серед осіб з низьким рівнем освіти, що підтверджує думку про те, що освічені люди приділяють більше уваги раціональному стилю життя – заняттям

спортом, дієтотерапії. Що стосується інших регіонів, то слід зазначити аналогічну тенденцію збільшення частоти ожиріння серед жителів за останні роки. У Австралії більше 50 % жителів континенту мають надмірну масу тіла, при цьому число огрядних дітей зросло в 3 рази.

У Японії біля 16 % жителів мають ІМТ >25 кг/м². Насторожує той факт, що стрімко росте частота ожиріння серед жінок. Причиною такої тенденції слід вважати високу технізацію життя, що призводить до зниження фізичних навантажень, а також зміну традиційних звичок харчування, переважання в харчовому раціоні висококалорійних продуктів.

В цілому низька частота ожиріння, на підставі загальноприйнятих критеріїв ІМТ, виявлена в Африці. Проте серед жінок з низьким рівнем життя в цих регіонах виявляється висока частота ожиріння, що відображає загальну закономірність зв'язку ожиріння з нераціональним харчуванням [26].

Дані про частоту поширення ожиріння в пострадянському просторі обмежені. Раніше проведені одиничні дослідження не використали стандартизовані прийоми, тому отримані результати не цілком достовірні і зіставні. Останніми роками епідеміологічні дослідження базуються на сучасних оцінках наявності і ступеня ожиріння. У Росії 30 % жителів працездатного віку мають ІМТ більше 30 кг/м², а у 25 % жителів ІМТ відповідає 25-30 кг/м² [27]. В Україні ожиріння II-III ступеня мають 20,4 % жінок і 11 % чоловіків, причому в старшій віковій категорії ці показники значно збільшуються [28].

Таким чином, ожиріння є однією з найважливіших проблем суспільного здоров'я. Міжнародна організація із попередження і лікування ожиріння (National Task Force on Treatment of obesity) встановила, що поширення цієї патології значно збільшилася як серед дорослого, так і дитячого населення порівняно з 1995 роком. На даний час принаймні 1,1 більйона дорослих мають надмірну масу тіла, з них 312 млн людей мають ожиріння [29]. Якщо брати до уваги нові азійські критерії ІМТ, то кількість осіб з надмірною масою тіла зростає до 1,7

більйона [30]. Тому цілком правомірне твердження про те, що ожиріння слід розглядати як неінфекційну епідемію [31]. У повідомленні ВООЗ підкреслюється, що поширення ожиріння настільки стрімко прогресує і має несприятливі наслідки, через що не можна нехтувати цією соціальною проблемою нашого часу, яка впливає на здоров'я [32]. Розуміння цієї проблеми приходить в останнє десятиліття, оскільки ожиріння охоплює все більше країн, приводячи до зміни медичних показників і збільшення соціально-економічного навантаження на суспільство [33].

Епідеміологічний феномен ожиріння має важливий клінічний аспект, оскільки ожиріння робить значний внесок в збільшення частоти захворюваності і смертності [34]. При ожирінні розвиваються ускладнення, які багатобразні і пов'язані з ураженням практично всіх систем і органів: серцево-судинної (АГ, ІХС, серцева недостатність, передчасна смерть, емболія легеневої артерії), дихальної (синдром нічного апное, синдром гіповентиляції – синдром Піквіка, бронхіальна астма), кістково-м'язової (гіперурикемія і подагра, остеоартрит, остеохондроз), нервової (інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія), ендокринної (ЦД II типу, СПКЯ, аменорея, безпліддя), травної (гастроезофагальний рефлюкс, жировий гепатоз, жовчнокам'яна хвороба, грижі), сечостатевої (нетримання сечі, гіпогонадизм у чоловіків, рак ендометрія, рак молочної залози в постменопаузі, ускладнення вагітності, нефропатії), шкіри (стриї, гіперпігментація, лімфостаз, акантоз, карбункули). Пропонується класифікувати захворювання, зумовлені ожирінням. Перша категорія захворювань виникає в результаті збільшення маси жирової тканини як такої. У цю групу включаються стигми ожиріння, поведінкові реакції, що виникли у відповідь на ожиріння, і такі патологічні стани, як остеоартрит, синдром нічного апное. Друга категорія наслідків ожиріння спровокована метаболічними порушеннями, що виникають в умовах надмірної кількості жиру. Ця група ускладнень представлена ЦД, АГ, ІХС, жовчнокам'яною хворобою і деякими формами раку (рис. 3.1).

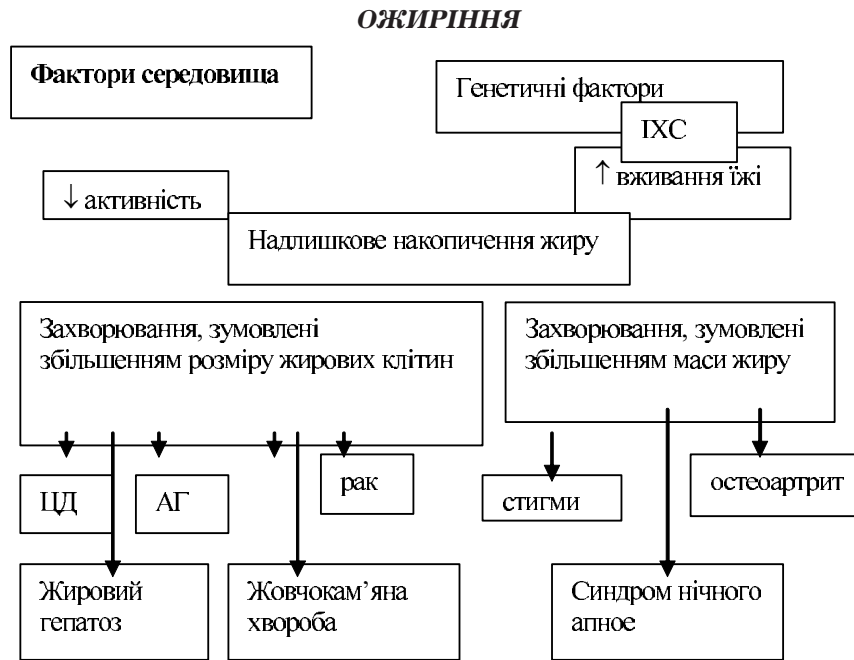


Рис. 3.1. Наслідки ожиріння.

Таким чином, на підставі приведених епідеміологічних даних можна говорити про сумну статистику ожиріння і його медичні і соціальні наслідки [35, 36].

3.3. Методи виявлення надмірної маси тіла

Жирова тканина в організмі забезпечує обмінні і енергетичні процеси, виконуючи при цьому механічні функції. Жирова тканина є скупченням жирових клітин, що зустрічаються в багатьох органах. Розрізняють білу і буру жирову тканину [37]. Основу жирової тканини складають клітини, які відповідно до Міжнародної гістологічної номенклатури називаються ліпоцитами, проте існує інший термін – адипоцити. Біла жирова тканина поширена в організмі.

Бура жирова тканина має коричневе забарвлення через високий вміст в клітинах цитохрому і окислювальних ферментів. У дорослих вона міститься в невеликій кількості і часто відсутня, зустрічається в основному у дітей, особливо недоношених.

Жирова тканина знаходиться в найрізноманітніших ділянках тіла, розташовуючись при цьому підшкірно, інтраабдомінально або в середостінні. Таким чином, залежно від локалізації жирова тканина поділяється на периферичну, тобто підшкірну клітковину, і вісцеральну жирову тканину. Остання представлена у вигляді скупчень в сальнику, брижі, ретроперитонеально, в середостінні. Вісцеральна жирова тканина слідує по ходу судин і нервів, є прошарком між м'язами і органами, а також закутує деякі органи. Підшкірна жирова тканина розташовується нерівномірно в тканинах і органах. Максимально скупчується під шкірою поперекової, сідничної ділянки, передньої черевної стінки, на стегнах. Під шкірою інших ділянок тіла жирова тканина майже відсутня.

На розподіл жирової тканини впливають різні чинники: вік, генетична схильність, етнічна приналежність. Існують гендерні особливості розташування жиру в різних ділянках і ступені його накопичення. У жінок підшкірна жирова тканина розташовується в основному в ділянці молочних залоз, стегон і сідниць.

Сучасна класифікація передбачає виділення ожиріння як загальної ознаки, а також його поділ на типи залежно від характеру розподілу жирової тканини. Сучасна класифікація передбачає гіпертрофічні і гіперпластичні різновиди ожиріння. Андроїдний тип ожиріння характеризується відкладенням жиру на животі і верхній частині тулуба, а також всередині черевної порожнини. Андроїдний тип характерніший для чоловіків. При гіноїдному типі жир відкладається на стегнах, сідницях і в нижній частині тулуба, що характерно для жінок. Гендерні відмінності розподілу жиру залежать від різного впливу чоловічих і жіночих статевих гормонів на щільність α^2 – катехоламінових рецепторів в різновидах жирової тка-

нини. Окрім цього, жирова тканина відрізняється за своєю гормональною активністю залежно від гістологічної будови і характеру розподілу.

Традиційно наявність і ступінь ожиріння оцінюють за антропометричними показниками. Ретельне визначення зросту і маси тіла на даний час вважається першим етапом клінічного визначення надмірної маси тіла і ожиріння. Як критерій обрано такий показник, як ІМТ, який виражається в $\text{кг}/\text{м}^2$ і є обов'язковим компонентом діагностики метаболічного синдрому відповідно до визначення ВООЗ і Американської асоціації клінічних ендокринологів. Слід звернути увагу, що при оцінці величини ІМТ не враховується вік і стать. ІМТ не є достовірним для дітей з незавершеним періодом росту, осіб старше 65 років, спортсменів, у осіб з дуже розвиненою мускулатурою і вагітних. Хоча ІМТ дозволяє оцінити поширення ожиріння в популяції в цілому, проте в окремих групах (у літніх людей, у спортсменів, при тривалій малорухливості, у хворих з генетичними синдромами і деякими ендокринними захворюваннями) цей показник не дозволяє оцінити ступінь ожиріння. Дане положення, пов'язане з істотною зміною у таких осіб співвідношення жирової і безжирової тканини, безпосередньо пов'язане з розробкою адекватних лікувальних заходів. Так, при ожирінні із зниженою масою безжирових тканин показані збільшення фізичного навантаження і вмісту в їжі білка для збільшення м'язової маси.

Таким чином, метод визначення ІМТ має два істотні недоліки. По-перше, можливий помилково-позитивний висновок про наявність ожиріння у осіб з атлетичною статуєю, якщо воно ґрунтується на ізольованому визначенні ІМТ. По-друге, не враховується характер розподілу жирової тканини, що має самостійне предикторне значення у разі переважного вісцерального ожиріння.

У історичному аспекті слід зупинитися на методиках, основаних на оцінці антропометричних параметрів, що дозволяють дати оцінку співвідношення маси жирової і безжиро-

вої тканин [38]. При антропометричному методі за допомогою спеціального каліпера, що розвиває стандартний тиск, вимірюють товщину шкірної складки в різних ділянках тіла (зазвичай в 3-7 точках). За сумою результатів розраховують процентний вміст жиру в організмі. У основі методу лежить припущення, що товщина шкірної складки визначається підшкірним шаром жиру і пропорційна вмісту жиру в організмі, і що товщина підшкірного шару жиру в ділянках, обраних для дослідження, відповідає його середній товщині в організмі. Для вимірювання товщини шкірної складки шкіру разом з прилеглими тканинами захоплюють пальцями, злегка струшують, щоб в складці не опинилися захоплені м'язи, і затискають між браншами каліпера. Щоб підвищити точність і відтворюваність результатів, вимірювання в кожній точці зазвичай проводять двічі. В цілому антропометричний метод для виконання простий, дешевий і не вимагає громіздкого устаткування. Проте його результати важко об'єктивізувати, оскільки точність вимірювання залежить від навиків фахівця, що проводить дослідження, і від вибору ділянок шкіри. Велике значення має якість інструмента: він повинен бути ретельно відкалібрований і розвивати суворо визначене захоплення інструментом шкірної складки.

На результатах досліджень, що показали лінійну залежність оптичної щільності тканин від товщини підшкірного жирового шару і вмісту жиру в організмі, оснований метод короткохвильової (0,76-2,5 мкм) інфрачервоної фотометрії. При цьому за допомогою оптиковолоконного датчика, сполученого з електронним аналізатором, вимірюють співвідношення жирової і водної складових в різних ділянках тіла. Результати досліджень з використанням даного методу неоднозначні, особливо при великому ступені ожиріння, у зв'язку з чим необхідне його подальше удосконалення.

Принцип гідростатичного методу полягає у вимірюванні різниці маси тіла на суші і у воді, визначенні об'єму тіла, і з огляду на це – середньої щільності тіла. Для зважування під водою розроблено безліч різних за складністю пристроїв. У

простому варіанті це сталевий бак, заповнений водою, зі встановленим в ньому сидінням, закріпленим на підводних вагах. Щільність кісткової і м'язової тканини вища, а щільність жирової тканини – нижча від щільності води, тому чим вищий вміст жиру, тим нижча середня щільність тіла. За допомогою стандартних перекладних коефіцієнтів визначають процентний вміст жиру в організмі.

На тих же принципах, що і гідростатичний, оснований метод витіснення повітря. При цьому об'єм тіла оцінюють за зміною тиску в ізольованій камері за допомогою плетизмографа. Система датчиків, пов'язаних з комп'ютером, визначає об'єм повітря, що витісняється при поміщенні обстежуваного в спеціальну камеру. З огляду на це обчислюють середню щільність тіла і вміст жиру в організмі.

Порівняно простим, швидким і достатньо точним методом аналізу композиції тіла є вимірювання біоелектричного імпедансу [39]. При проведенні цього дослідження необхідно, щоб пацієнт зняв взуття і шкарпетку з однієї ноги. Покриті електропровідним гелем електроди закріплюють на стопі і руках, і через тіло обстежуваного пропускають слабкий електричний струм. Через високий вміст води і електролітів м'язи проводять струм добре, а жирова тканина – гірше. Апарат вимірює імпеданс тканин, за яким потім обчислюють такі показники: абсолютну масу жиру, процентний вміст жирової тканини в організмі, абсолютну і відносну масу безжирових тканин, показник основного обміну, оптимальне значення маси тіла для даного пацієнта.

За допомогою застосування рентгенівської абсорбціометрії можливе визначення трьох структурних утворень організму: безжирових м'яких тканин, жирової тканини і кісткових елементів. Їх співвідношення оцінюють шляхом сканування всього тіла за допомогою двох пучків рентгенівських променів низької інтенсивності з двох різних джерел. Джерела встановлюють під столом, детектори – над ним. Сканувальний пристрій рухається уздовж тіла, обстежуваного, що лежить на столі, і через кожних 0,5 см вимірює товщину кісткових і

м'якотканних структур в «зрізі» і співвідношення між ними. Дослідження триває 10-20 хвилин, достатньо безпечно і неінвазивне.

Існують методики, які полягають у вимірюванні води в організмі шляхом хімічного аналізу провідності тіла або біоелектричного імпедансу: оцінки калію, що утворюється природним шляхом; визначення специфічних компонентів тіла шляхом подвійної фотонної абсорбціметрії. Отже, точне визначення жирової тканини в організмі вимагає відповідної техніки, яка достатньо дорога і часто має спеціальне призначення.

У клінічній практиці для виявлення характеру розподілу жиру прийнятнішими виявилися антропометричні вимірювання. Як такі критерії виступають показники: окружність талії і співвідношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС). Окружність талії вимірюють на середині відстані від нижнього краю ребрової дуги до гребеня клубової кістки, окружність стегон вимірюють на рівні вертлюгів стегнових кісток (рис. 3.2). Ділянка тіла пацієнта, залучена у вимірювання, повинна бути вільна від одягу. Як вимірювальний інструмент використовують марковану сантиметрову стрічку.



Рис. 3.2. Визначення окружності талії і стегон.

З'ясувалося, що достатньо чутливим тестом абдомінального ожиріння служать параметри окружності талії, що перевищують 102 см у чоловіків і 88 см у жінок. Відповідно до рекомендацій конференції з предіабету і метаболічного синдрому, яка проходила в 2005 році в Берліні, вимоги до цих

показників посилені і розміри окружності талії зменшено на 8 см. Разом з тим, необхідно брати до уваги, що навряд чи зіставні ці розміри у представників азійської, європейської популяцій, жителів Америки. Це було враховано в класифікації Міжнародної федерації діабету. Експерти передбачили лабільні розміри окружності талії, специфічні для кожної етнічної групи.

Нові критерії збільшеної маси тіла за даними ІМТ для популяції Азії, розглядають нижню відлікову точку 23,0 кг/м². Оптимальними значеннями окружності талії в популяції жителів Південної Африки, Китаю, Південної і Центральної Америки вважаються такі показники: менше 90 см для чоловіків і менше 80 см для жінок, а в популяції Японії – менше 85 см для чоловіків і менше 90 см для жінок [40].

Ідентифікація абдомінального ожиріння у конкретного індивідуума є доцільною, оскільки саме такий тип розподілу жирової тканини в організмі є доведеним агресивним чинником з патофізіологічних і клінічних позицій. У деяких дослідженнях саме такому простому показнику, як окружність талії, надається перевага як предиктору серцево-судинного ризику і ЦД II типу [41, 42]. Розмір окружності талії є переконливим доказом і засобом контролю маси тіла [43].

Індексом для розмежування абдомінального і периферичного ожиріння є співвідношення окружності талія/стегна (рис. 3.3). Абдомінальний, або «яблучний», тип ожиріння характеризується індексом $\geq 0,95$ у чоловіків і $\geq 0,8$ у жінок.

На даний час продовжується пошук альтернативних антропометричних методів оцінки вісцерального ожиріння. У дослідженні Riserus U. et al. переконливо продемонстрована цінність вимірювання сагітального діаметра живота як антропометричного маркера інсулінорезистентності і гіперінсулінемії у осіб з ожирінням [45]. Вимірювання проводиться в положенні пацієнта лежачи із зігнутими колінами на твердій горизонтальній поверхні. Діаметр визначається на рівні гребеня клубової кістки (L 4-5) як відстань від поверхні, на якій лежить пацієнт, до передньої поверхні живота у момент

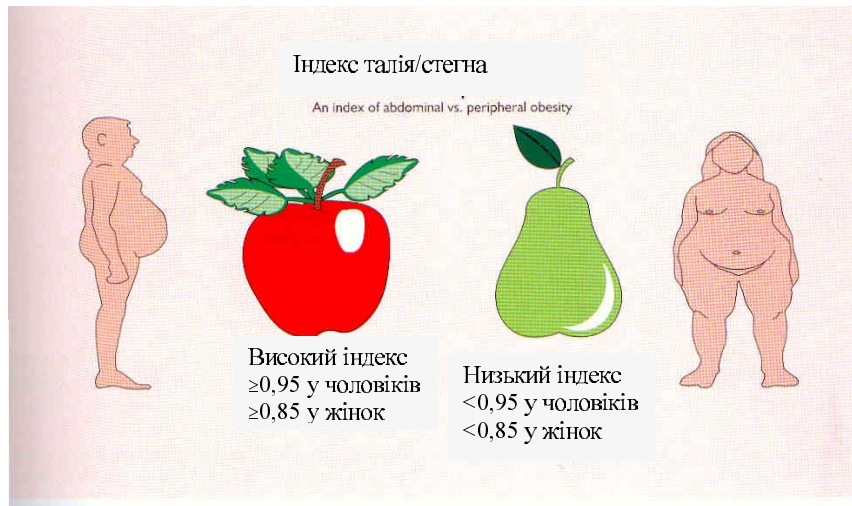


Рис. 3.3. Індекс абдомінального ожиріння.

нормального видиху. Ділянка, в якій проводиться вимірювання, повинна бути вільна від одягу. Як вимірювальний інструмент використовується циркуль відповідного розміру. При обстеженні 60 чоловіків з ожирінням автори виявили істотний кореляційний зв'язок між сагітальним діаметром живота і індексом чутливості до інсуліну, отриманим при гіперінсулінемічному еуглікемічному клемп-тесті (при ІМТ <math><30 \text{ кг/м}^2</math> $r = -0,54, n = 26</math> і при ІМТ $>30 \text{ кг/м}^2</math> $r = -0,59, n = 34</math>, в обох випадках $p < 0,01</math>). Тим часом, кореляція між чутливістю до інсуліну й іншими антропометричними індексами (за винятком індексу Т/С), такими, як ІМТ і окружність талії, була значно слабша. Потенційна цінність визначення сагітального діаметра живота підтверджується тісним зв'язком цього показника з ризиком кардіоваскулярної смертності [46], проте до числа існуючих діагностичних критеріїв даний показник не увійшов. Доцільність визначення таких антропометричних показників, як ІМТ, окружність талії і співвідношення талія/стегна підтверджена спостереженнями, які довели їх значущість як предикторів загальної смертності у осіб старшого віку [47].$$$$

Хоча антропометричні показники, такі, як ІМТ, окружність талії і співвідношення талія/стегна надають корисну інформацію для встановлення наявності ожиріння і пропорцій абдомінального жиру або жиру верхньої половини тулуба, проте вони не дозволяють виявити накопичення порожнинного абдомінального (вісцерального) жиру і підшкірного жиру [48]. Тому були запропоновані методики для візуалізації розподілу жиру в організмі. Аргументом для впровадження методик, які дозволяють моніторувати об'єми вісцерального жиру, стали дані про те, що особи з об'ємом вісцерального жиру більше 100 см² мають вищу частоту ускладнень у вигляді ЦД і ІХС [49, 50, 51, 52].

Для визначення анатомічного розподілу жиру була запропонована така методика, як комп'ютерна томографія [53]. Комп'ютерна томографія розглядається як золотий стандарт не тільки для визначення жирової тканини, але й її розподілу в різних органах. При цьому об'єми вісцеральної і підшкірної жирової тканини можуть бути встановлені з великою точністю (з помилкою 1,2 і 0,5 % відповідно). Перші дослідження з оцінки розподілу жиру за допомогою комп'ютерної томографії були проведені ще в 80-х роках минулого сторіччя [54], проте продовжувалися пізніше в 90-ті роки [55]. Можна визначити сагітальний абдомінальний діаметр, використовуючи комп'ютерне абдомінальне сканування або сагітометр, розташований на животі перпендикулярно до довжини осі тулуба на рівні клубової ості (L 4-5) у осіб в положенні лежачи на ліжку з жорсткою підставкою. Сагітальний абдомінальний діаметр має сильну кореляцію з об'ємом вісцерального жиру, визначеного за допомогою комп'ютерної томографії. Комп'ютерне сканування – це дороге дослідження і включає експозицію іонізуючої радіації, тому не може бути рекомендоване для рутинної клінічної оцінки ризику. На даний час цей метод використовується у поєднанні з іншими, які дозволяють візуалізувати розподіл жирової тканини.

Магніторезонансний метод забезпечує результати, подібні до отриманих при комп'ютерній томографії, проте вдається

уникнути дії іонізуючої радіації – головної проблеми комп'ютерного багаточасового дослідження. Магніторезонансний метод демонструє хорошу відтворюваність при оцінці загальної і вісцеральної жирової тканини [56, 57].

Останніми роками високу валідність і відтворюваність довів метод ультрасонографії, що дозволяє оцінювати об'єм внутрішньочеревної жирової тканини [58]. Ці вимірювання показали кореляцію з антропометричними показниками і успішно застосовуються для прогнозу серцево-судинного ризику [59, 60]. Деякі дослідження показали високу достовірну кореляцію між загальною і інтраабдомінальною жировою тканиною, яку визначають за допомогою двох методів: комп'ютерної томографії і ультрасонографії [61], причому ці методики застосовують навіть у дітей з ожирінням для оцінки об'єму абдомінальної жирової тканини [62].

Оригінальну методику з використанням ультрасонографії для вимірювання вісцерального жиру запропонували M. Hirooka et al. [63]. Автори поставили за мету створити метод розрахунку об'єму інтраабдомінального вісцерального жиру, використовуючи ультрасонографію. Результати дослідження зіставили з даними, отриманими при визначенні цих показників при використанні комп'ютерної томографії. У дослідження було включено 87 пацієнтів (52 чоловіки і 35 жінок), у яких була проведена як ультрасонарографія, так і комп'ютерна томографія, за допомогою яких відзначали вісцеральний жир. Критеріями вимірювання вісцерального жиру, за даними ультрасонографії, були такі: 1) відстань між внутрішньою поверхнею абдомінального м'яза і селезінковою веною; 2) відстань між внутрішньою поверхнею абдомінального м'яза і задньою стінкою аорти на рівні пупка; 3) товщина шару жиру задньої правої ниркової стінки.

Формула розрахунку: [об'єм вісцерального жиру] = 9,008 + 1,191 × [відстань між внутрішньою поверхнею абдомінального м'яза і селезінковою веною (мм)] + 0,987 × [відстань між внутрішньою поверхнею абдомінального м'яза і задньої стінки аорти на рівні пупка (мм)] + 3,644 × [товщина шару жиру зад-

ньої правої ниркової стінки (мм)]. Встановлена хороша кореляція між об'ємом вісцерального жиру, розрахованого за формулою, і об'ємом жиру, визначеного за допомогою комп'ютерної томографії. Автори роблять висновок про те, що дослідження об'єму вісцерального жиру за допомогою ультразвукової томографії забезпечує результати, зіставні з методом комп'ютерної томографії, і може бути корисним методом в клінічній практиці.

Ехокардіографія може бути використана для виявлення епікардіальної жирової тканини, яка належить до вісцерального типу жиру. Епікардіальна жирова тканина розташовується навколо серця, переважно на стінці правого шлуночка і верхівці лівого шлуночка, а також навколо передсердя. У статті G. Iacobellis, et al. [64] представлено обґрунтування оцінки епікардіального жиру як одного з маркерів вісцерального ожиріння, що знайшло віддзеркалення як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях. Так, експериментальні дослідження на свинях показали, що епікардіальна жирова тканина може розглядатися як важливий індикатор метаболічного ризику [65]. Рівень вільних жирних кислот, які секретуються епікардіальною жировою тканиною, вдвічі вищий, ніж в при-нирковому жировому депо [65]. Жирові відкладення навколо серця не корелюють з віком, що було показано в автопсійному дослідженні на людях [66]. Це можна пояснити процесами ембріогенезу, дійсно епікардіальний жир і інтраабдомінальний жир походять з бурої жирової тканини.

Для візуалізації вісцеральної жирової тканини пропонується метод трансторакальної ехокардіографії в М-режимі [67]. Проведено обстеження 60 здорових осіб (29 жінок, 31 чоловік) з широким діапазоном ІМТ. Кожному обстежуваному проводили трансторакальну ехокардіографію і магніторезонансну візуалізацію товщини епікардіального жиру правого шлуночка з однієї і тієї ж позиції. Вимірювали також антропометричні індекси. Автори встановили, що у осіб з абдомінальним ожирінням визначилася вища товщина епікардіального жиру, ніж у осіб з периферичним розподілом жиру: 9,97

$\pm 2,88$ vs $4,34 \pm 1,98$ ($p = 0,005$) і $7,19 \pm 2,74$ vs $3,43 \pm 1,64$ ($p = 0,004$) у чоловіків і жінок відповідно. Регресійний аналіз показав високу кореляцію між епікардіальною жировою тканиною і окружністю талії, а також об'ємом вісцеральної жирової тканини при магніторезонансній візуалізації. «Сліпий метод» за участю незалежних фахівців, які не були ознайомлені з результатами антропометричних показників, продемонстрував хорошу збігаєність запропонованої методики з магніторезонансним дослідженням. Автори роблять висновок, що за допомогою ехокардіографії оцінка епікардіального жиру є реальним, валідним і простим методом виявлення вісцеральної жирової тканини. Проте необхідні подальші дослідження для встановлення можливої асоціації між епікардіальною жировою тканиною та метаболічним і біохімічним параметрами. Разом з тим, є переконливі докази, що окружність талії позитивно корелює із змістом абдомінального жиру і виступає як кардіометаболічний ризик [41, 42].

Для оцінки варіанту ожиріння запропоновано біопсію жирової тканини, яка дозволяє виділити гіпертрофічні і гіперпластичні форми ожиріння. При гіпертрофічному типі кількість адипоцитів нормальна, а збільшення маси тіла відбувається в результаті збільшення в кожному адипоциті розміру жирової тканини [68]. Для цього типу ожиріння характерні збільшення середнього діаметра адипоциту, збільшення маси тіла в 3-3,3 раза, пізня клінічна маніфестація. Гіперпластичний тип ожиріння відрізняється великою кількістю адипоцитів, порівняно нормальними розмірами, при цьому маса тіла збільшується на 100 %.

Таким чином, для діагностики ожиріння запропоновано багато методик, деякі з них вимагають спеціального технічного обладнання, дорогі, не прийнятні для рутинної клінічної практики і можуть бути використані для спеціальних наукових цілей. Відповідно до сучасних класифікацій метаболічного синдрому критеріями ожиріння і типу розподілу жирової тканини служать такі параметри: індекс маси тіла, окружність талії, співвідношення талія/стегна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie syndrom // Zentralblatt für innere Medizin. – 1923. – Vol. 44. – P. 105-125.
2. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
3. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med. 1989. – № 149. – P. 1514-1520.
4. De Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabet care. – 1991. – Vol. 14. – P. 173-194.
5. Meigs J.B. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors // Amer. J. Epidemiology. – 2000. – Vol. 152. – P. 908-911.
6. Shen B. J., Todaro J.F., Niaura R. et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X // Amer. J. Epidemiology. – 2003. – Vol. 157. – P. 701-711.
7. Himes J.H., Bouchard C. Do the new Metropolitan Life Insurance weight-height tables correctly assess body frame and body fat relationships? // Am. J. Public Health. – 1985. – Vol. 75. – P. 1076-1079.
8. Vague L. La différentiation sexuelle factor determinates formes de l'obesite // La Press Mediceele. – 1947. – №55. – P. 339-340.
9. Alberti K.G. Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. // Diabet. Med. – 1998. – Vol. 15. – P. 539-553.
10. Balkau B., Charles M.A., The European Group Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provision report from the WHO consultation // Diabet. Med. – 1999. – Vol. 16. – P.442-443.
11. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
12. American College of Endocrinology: insulin resistance syndrome (Position Statement) // Endocr. Pract. – 2001. – Vol. 9 (Suppl. 2). – P. 9-21.
13. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases // EASD/ESC. – 2007. – P. S16.

14. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 33. – P. 283-303.
15. WHO obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series number 894. Geneva: WHO. – 2000.
16. Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J. et al. Overweight and obesity in the United States prevalence and trends 1960-1994 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – №22. – P. 39-47.
17. Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D. et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000 // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 1728-1732.
18. Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States // *JAMA.* – 2001. – №286. – P. 1195-1200.
19. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. et al. Prevalence and trend in obesity among US adults 1999-2000 // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 1723-1727.
20. Hedley A.A., Ogden C.L., Jonson C.L. et al. Overweight and obesity among us children, adolescents and adults. 2001-2002 // *JAMA.* – 2002. – Vol. 291. – P. 2847-2850.
21. Eckel R.H., Jork D.A., Rossner S. et al. American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2968-2975.
22. Heart disease and stroke statistics 2007 Update At a Glance. Our guide to current statistics and the supplement to Heart and Stroke Facts // American Heart Association. American stroke Association.
23. Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States // *Obes. Res.* – 1998. – № 6 (2). – P. 97-106.
24. Seidell C. Obesity in Europe // *Obes. Res.* – 1995. – Vol. 3 (Suppl. 2). – P. 89-93.
25. Engeland A., Bjorge T., Sogaard A.J. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32 year follow-up of 227.000 Norwegian boys and girls // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 157. – P. 517-523.
26. Popkin B.M., Gordon-Larsen P. The nutrition transition worldwide obesity dynamics and their determinants // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28 (Suppl. 3). – P. 2-9.
27. Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация) // Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – С. 12-13.
28. Коваленко В.М. Харчування і хвороби системи кровообігу: соціальні і медичні проблеми // *Нова медицина.* – 2004. – №3 (14). – С. 12-16.

29. National Task Force on Treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – № 160. – P. 898-904.
30. Visscher T.L.S., Seidel J.C. The public health impact of obesity // *Ann. Rev. Public Health.* – 2001. – Vol. 22. – P. 355-375(abstract).
31. James W.P.T., Rigby N., Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2004. – Vol. 11. – P. 3-8.
32. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. Geneva: World Health Organization. – 2002. – 21p.
33. James W.P.T., Jackson-Leach R., Ni Mhurchu C. et al. Overweight and obesity (high body mass index) In: Ezzati M., Lopes A.D., Rodgers A. et al. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva, WHO. – 2004. – Vol. 1 – P. 497-596.
34. Friedrich M.J. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 1382-1386.
35. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 635-643.
36. Bray G.A. Medical Consequences of Obesity // *J.Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2583-2589.
37. Ожирение / Под ред. Белякова Н.А., Мазурова В.Н. – Санкт-Петербург: Дом СПбМАПО, 2003. – С. 123-125.
38. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика. – Москва: БИНОМ, 2004. – 239 с.
39. Lukasky H.Z., Johnson P.E., Bolonchur W.W. et al. Assessment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of human body // *Am J. Clin. Nutr.* – 1985. – Vol. 41. – P. 810-817 (Abstract).
40. The Examination Committee of Criteria for «Obesity disease» in Japan; Japan society for the Study of Obesity. New criteria for «Obesity disease» in Japan // *Circ.* – 2002. – Vol. 66. – P. 987-992.
41. Han T.S., van Leer E.M., Seidell J.C. et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. // *BMJ.* – 1995. – Vol. 311. – P. 1401-1405.
42. Wei M., Gaskill S.P., Haffner S.M. et al. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans: a 7-year prospective study // *Obes. Res.* – 1997. – № 5. – P. 16-23 (Abstract).
43. Lean M.E., Han T.S., Morrison C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management // *BMJ* – 1995. – Vol. 311. – P. 158-161.

44. Ferrannini E., Natali A., Bell P. et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1166-1173.
45. Riserus U., Arnlov J., Brismar K. et al. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperinsulinemia in obese men. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2041-2046.
46. Ohrvall M., Berglund L., Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. // *Int J. Obes.* – 2000. – Vol. 24. – P. 497-501.
47. Vischer T.L., Seidell J.C., Molari A. et al. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study // *Int J. Obes. Relat. Metab. Dis.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1730-1735.
48. Bonora E., Micciolo R., Ghiatas A.A. et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? // *Metabolism.* – 1995. – Vol. 44. – P.1617-1625.
49. Peiris A.N., Sothmann M.S., Hoffmann R.G. et al. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk // *Ann Intern Med.* – 1989. – Vol. 110. – P. 867-872.
50. Nakamura T., Tokunaga K., Shimomura I. et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. // *Atherosclerosis.* – 1994. – Vol. 107. – P. 239-246.
51. Caprio S., Hyman L.D., Mc-Carthy S. et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot // *Am J. Clin. Nutr.* – 1996. – Vol. 64. – P. 12-17.
52. Albu J.B., Kovera A.J., Johnson J.A. Fat distribution and health in obesity // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 904. – P. 491-501.
53. Tokunaga K., Matsuzawa Y., Ishikawa K. et al. A novel technique for the determination body fat by computer tomography // *Int. J. Obes.* – 1983. – № 7. – P. 437-44.
54. Dixon A.K. Abdominal fat assessed by computer tomography: sex difference in distribution // *Clin. Radiol.* – 1983. – Vol. 34. – P. 189-191.
55. Koester R.S., Hunter G.R., Snyder S. et al. Estimation of computerized tomography derived abdominal fat distribution // *Int J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1992. – № 16. – P. 543-554.
56. Sharma R.C., Kramsch D.M., Lee P.L. et al. Quantitation and Cocolization of regional body fat distribution: a comparison between magnetic resonance imaging and somatometry // *Obes. Res.* – 1996. – № 4. – P. 167-178.

57. Gronemeyer S.A., Steen R.G., Kauffman W.M. et al. Fat adipose tissue (FAT) assessment by MRI // *Magn. Reson. Imaging*. – 2000. – № 18. – P. 815-818.

58. Stock R.P., Wink O., Zelissen P.M. et al. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – № 25. – P. 1345-1351.

59. Ribeiro-Filho F.F., Faria A.N., Kohlmann O.Jr. et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat an cardiovascular risk // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 713-717.

60. Leite C.C., Wajchenberg B.L., Radominski R. et al. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements // *Metabolism*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1034-1040.

61. Armellini F., Zamboni M. Robbi R. et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1993. – № 17. – P. 209-214.

62. Ferrozzi F., Zuccoli G., Tognini G., et al. An assessment of abdominal fatty tissue distribution in obese children. A comparison between echography and computer tomography // *Radiol. Med. (Torino)*. – 1999. – Vol. 98. – P. 490-494.

63. Hirooka M., Kumagi T., Kurose K. et al. A Technique for the Measurement of Visceral Fat by Ultrasonography: Comparison of Measurement by Ultrasonography and Computer Tomography // *Internal. Med.* – 2005. – Vol. 44. – P. 794-799.

64. Jacobellis G., Assael F., Ribaldo M.C. et al. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue // *Prediction Obesity Research*. – 2003. – № 11. – P. 304-310.

65. Marchington J.M., Mattacks C.A., Pond C.M. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, fetal development and biochemical properties // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1989. – Vol. 94. – P. 225-232.

66. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle: morphology, morphometry, and functional significance // *Pneumologic*. – 1989. – Vol. 3. – P. 490-499.

67. Janssen I., Hcymsfield S.B., Allison D.B. et al. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat // *Am. J. Clin Nutr.* – 2002. – Vol. 75. – P. 683-688.

68. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Классические и современные представления об ожирении // *Ожирение (клинические очерки)* / Под ред. Барановского А.Ю., Ворохобиной Н.В. – Санкт-Петербург: Диалект, 2007. – С. 67-87.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ

ОЖИРІННЯМ

4.1. Патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи

Гіпоталамус, представлений комплексом з більше як 30 пар ядер в медіобазальному відділі діенцефальної ділянки головного мозку і розташований в основі черепа, і гіпофіз розділені анатомічно, але функціонують як єдина інтегрована система [1, 2, 3, 4, 5]. Гіпоталамус складається з сітки нейронів, що тягнуться від середнього до переднього мозку, і є основним координуючим і регулюючим центром нейроендокринної регуляції. До нього йдуть волокна сенсорних нейронів від всіх рецепторів вісцеральних органів, а також від смакових і нюхових рецепторів. З гіпоталамуса через довгастий і спинний мозок здійснюється регуляція вегетативних функцій, тут розташовані центри регуляції апетиту, спраги і сну. Гіпоталамус контролює процеси метаболізму і температуру тіла, а через гіпофіз регулює секрецію гормонів периферичних ендокринних залоз. Тісний функціональний зв'язок гіпоталамуса з гіпофізом дозволяє розглядати їх як єдиний гіпоталамо-гіпофізарний комплекс.

З медіальної ділянки гіпоталамуса виходить ніжка, яка сполучає гіпоталамус з аденогіпофізом і нейрогіпофізом. Вона являє собою стебло, що складається з аксонів гіпоталамічних нейронів і рясно обплетене кровоносними судинами. У передній частині цієї ніжки, що називається серединним підвищенням гіпофіза, закінчуються відростки багатьох нейронів гіпоталамуса. З цих відростків вивільняються гормони, які потрапляють до передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза).

Нейрогормони гіпоталамуса стимулюють або інгібують вивільнення гормонів передньою часткою гіпофіза і називаються, відповідно, рилізінг-гормонами (ліберинами) або інгібуючими гормонами (статинами). Гормони, що вивільняються передньою часткою гіпофіза, впливають на роботу інших ендокринних залоз, регулюючи таким чином безліч процесів, які забезпечують життєдіяльність організму.

Між аденогіпофізом і гіпоталамусом існує зворотний зв'язок, за допомогою якого аденогіпофіз може модулювати сигнали, що виникають в гіпоталамічних центрах.

Передня залозиста частина гіпофіза (аденогіпофіз) складає близько 80 % його маси і в ембріогенезі розвивається з кишені Ратке. Задня невральна частина гіпофіза (нейрогіпофіз) є продовженням гіпоталамуса, тут вивільняються в кров вазопресин (антидіуретичний гормон) і окситоцин, який стимулює скорочення гладкої мускулатури матки.

Клітини аденогіпофіза, залежно від їх гістохімічного зафарбовування, поділяються на ацидофільні, базофільні і хромофобні. Ацидофільні клітини представлені соматотрофами, що продукують соматотропний гормон (СТГ), і лактотрофами, які секретують пролактин (ПРЛ). До базофільних клітин належать тиротрофи і кортикотрофи, які секретують, відповідно, тиротропін (тиреоїдостимулювальний гормон (ТСГ), тиреотропний гормон (ТТГ)) і АКТГ, а також гонадотрофи, які виробляють лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулювальний гормони (ФСГ). Хромофобні клітини аденогіпофіза виробляють сигнальні молекули, які забезпечують ефективний механізм синхронізації внутрішньогіпофізарних електричних і кальцевих сигналів.

До пептидних гормонів гіпоталамуса, що надходять у ворітну систему гіпофіза, належать: 1) тиреоліберин або тиротропін-рилізінг-гормон (ТРГ), стимулюючий секрецію ТТГ і ПРЛ; 2) гонадоліберин, який стимулює секрецію ЛГ і ФСГ; 3) кортиколіберин або кортикотропін-рилізінг-гормон (КРГ), який стимулює секрецію АКТГ, меланоцитостимулювального гормону (МСГ) і β -ліпотропіну; 4) соматоліберин, який сти-

мулює секрецію СТГ; 5) соматостатин, що пригнічує секрецію СТГ і меншою мірою ТТГ; 6) дофамін, що пригнічує секрецію ПРЛ.

Регуляція секреції ТТГ, АКТГ, ЛГ і ФСГ здійснюється також системою зворотного зв'язку, який полягає в тому, що вказані гормони стимулюють секрецію гормонів в залозах-мішенях, а гормони залоз-мішеней пригнічують секрецію відповідних гормонів аденогіпофіза. Наприклад, підвищення рівня кортизолу в крові гальмує секрецію АКТГ, такі ж зв'язки існують між тиреоїдними гормонами і ТТГ, між статевими і гонадотропними гормонами.

Гормони периферичних ендокринних залоз можуть змінювати не тільки секрецію відповідних тропних гормонів аденогіпофіза, але в систему зворотного зв'язку включається гіпоталамус, в якому є чутливі до гормонів залоз-мішеней рецепторні зони. Специфічно зв'язуючись з циркулюючими в крові гормонами і змінюючи у відповідь реакцію залежно від концентрації гормонів, рецептори гіпоталамуса передають свій ефект у відповідні центри, які виділяють гіпоталамічні гіпофізотропні гормони. Так, надлишок естрогену пригнічує секрецію як ЛГ, ФСГ, так і гонадоліберину.

Виділення гіпофізотропних гормонів в гіпоталамусі регулюється системою нейротрансмітерів, які можуть мати на функцію нейросекреторної клітини або збудливий, або пригнічувальний вплив. У серединному підвищенні гіпоталамуса виявлені різні нейротрансмітери: катехоламіни, індоламіни, ацетилхолін, гістамін і γ -аміномасляна кислота, тут же виявлені і ферменти, які беруть участь в їх синтезі і метаболізмі.

Доведена присутність в гіпоталамусі нейропептидів, велика кількість яких є в шлунково-кишковому тракті, в клітинах дифузної нейро-ендокринної системи (апудоцитах), секреторних кардіоміоцитах, юстагломерулярному комплексі нирок, острівцях Лангерганса. Ці речовини діють не через кровотік, як ліберини і статини, а паракринно на сусідні центри пригорбків або в режимі синаптичних пептидних нейро-

трансмiтерiв в гiпоталамусi та iнших вiддiлах центральної нервової системи.

Порушення гормонального зв'язку між гiпоталамусом i жировою тканиною розкритi в серединi 1990-х рокiв. Цi порушення змiнюють харчову поведiнку хворих, iх психологiю i вибiр певного способу життя. У гiпоталамусi вiдкритi специфiчнi центри, якi регулюють об'єм жирової тканини як за рахунок змiни спрямованостi бiохiмiчних процесiв, так i за рахунок регуляцiї апетиту. Разом з пiдтвердженням локалiзацiї центру голоду (апетиту) i центру насичення (вiдповiдно у вентролатеральних i вентромедiальних ядрах гiпоталамуса), з'явилися данi про те, що в гiпоталамусi сконцентрованi нейрони, якi мають рецептори лептину i синтезують нейропептид Y, α -меланоцитостимулювальний гормон та iншi нейропептиди i гормони, а також iх рецептори. Вони прямо впливають на гiпоталамiчнi центри, викликаючи вiдчуття голоду i знижуючи витрату енергiї (нейропептид Y, галанiн, орексини) або вiдчуття насичення з пiдвищенням витрачання енергiї (меланокортин α -меланоцитостимулювальний гормон, холецистокинiн, ендогеннi опiоїди, кортиколиберин та iн.).

Гiпоталамiчними є тi клiнiчнi синдроми, причиною розвитку яких є анатомiчнi i функцiональнi порушення гiпоталамуса. Анатомiчнi змiни гiпоталамуса, якi можуть бути уродженими або набутими, зустрiчаються порiвняно рiдко. Частота ж функцiональних порушень гiпоталамуса на даний час достатньо велика i продовжує збiльшуватися [6]. Це пов'язують iз зростаючими психоемоцiйними навантаженнями, екологiчною i медикаментозною алергiзацiєю, висококалорiйним харчуванням, гiподинамiєю та iншими негативними рисами сьогодення.

Функцiї гiпоталамуса можна роздiлити на два види: участь в регуляцiї секретiї гормонiв гiпофiза i участь в регуляцiї позагiпофiзарних процесiв. До останнiх належать терморегуляцiя, поведiнка, сон, багато процесiв, якi регулює вегетативна нервова система (стан серцево-судинною, дихальної, видiльної та iнших систем), а також харчова i питна поведiн-

ка. До категорії нейроендокринних синдромів належать ті гіпоталамічні порушення, які супроводжуються симптоматикою ендокринного або комбінованого характеру. Дисфункція гіпоталамуса часто імітує первинну гіпофізарну патологію, точну межу між ними іноді провести досить складно, особливо з урахуванням того, що на даний час відсутні методи визначення вмісту гіпоталамічних рилізінг-гормонів в периферичній крові, а вимірювання концентрації гормонів в портальній вені гіпоталамуса неможливе технічно (із анатомічних причин).

Ендокринні порушення, пов'язані з пухлинами гіпоталамуса, в більшості випадків обумовлені дисфункцією тих нервових елементів, які необхідні для нормального функціонування гіпофіза. Проте пухлини гіпофіза (гамартоми) проявляються ефектами, пов'язаними не з руйнуванням нервової тканини, а з підвищенням продукції рилізінг-факторів. Гамартоми є надмірним скупченням частково дезорієнтованих гліальних і гангліонарних клітин або ділянки незміненої нервової тканини неправильної локалізації [1]. Гамартоми, що супроводжуються передчасним статевим розвитком, складаються з інкапсульованих вузликів, прикріплених до заднього гіпоталамуса між передньою частиною соскоподібного тіла і задньою ділянкою сірого горба. У дослідженні з 121 проведеної підряд аутопсій в 21 випадку були виявлені вузликові проекції сірого горба в задній латеральній частині гіпоталамуса [7]. Ці вузлики були віднесені до «гамартоїдних» утворень, а не до справжніх гамартом, оскільки вони були зміщеною туберальною тканиною без явного збільшення або дезорієнтації клітин. На відміну від справжніх гамартом, вони були інтегральною частиною гіпоталамуса. У хворих цієї групи спостерігалась підвищена частота множинних ендокринних порушень і пухлин, що ставить питання про можливу нейроендокринну функцію гамартоїдних вузликів.

Крім пухлин, причинами нейроендокринних уражень гіпоталамуса є травми (вогнепальні поранення, інтракраніальна гіпертензія, кровотечі, переломи основи черепа та ін.); запа-

лення (менінгіт, енцефаліт, малярія, саркоїдоз та ін.); судинна патологія (розрив аневризми артерій, мікрокрововиливи, ішемічні пошкодження), а також пошкодження, пов'язані з опромінюванням через внутрішньочерепні новоутворення, раку носоглотки і верхньощелепних пазух. Дисфункція гіпоталамуса може призводити як до кількісної, так і до якісної зміни гормонів гіпофіза. Зниження секреції останніх виявляється гіпопітуїтаризмом, хоча його вираженість зазвичай менша, ніж при первинному ураженні гіпофіза.

Гіпоталамічний гіпогонадизм визначають як порушення функції гіпофіза і статевих залоз унаслідок недостатності гонадотропіну. Його прояви варіюють залежно від того, виникають вони до початку пубертатного періоду або після нього. Препубертатний гіпоталамічний гіпогонадизм зумовлює відсутність нормального статевого дозрівання, а у дівчаток і первинну аменорею. При цьому можливі симптоми, пов'язані з дефіцитом інших гіпофізарних гормонів. У деяких хлопчиків характерною ознакою патології є аносія або гіпосмія. Ці симптоми формують синдром Каллманна або ольфакторно-генітальну дисплазію, яка може супроводжуватися іншими неврологічними порушеннями, зокрема, кольоровою сліпотою і глухотою унаслідок ураження слухового нерва. Постпубертатний гіпоталамічний гіпогонадизм у жінок виявляється вторинною аменореєю, іноді у поєднанні з безпліддям. Аменорея часто супроводжується зміною маси тіла – як зниженням (цей стан вельми поширений у балерин і спортсменок), так і різким збільшенням.

Пов'язаний з ураженням гіпоталамуса дефіцит гормону росту може бути ізольованим або поєднуватися з недостатністю інших гормонів передньої частки гіпофіза. Найчастішою причиною СТГ-недостатності у дорослих є пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, а також наслідки хірургічного і променевого їх лікування.

Гіпоталамічний гіпотиреоз, що позначається як третинний, є захворюванням, пов'язаним з низькою продукцією ТТГ і запізнілою реакцією на тиротропін-релізінг гормон. Гіпотала-

мічний гіпотиреоз може виявлятися як ізольоване захворювання, але у дітей він частіше супроводжується недостатністю секреції гонадотропних гормонів, СТГ і/або АКТГ.

Зниження секреції АКТГ унаслідок патологічних змін в гіпоталамусі зустрічається рідше, ніж зниження секреції інших гормонів передньої частки гіпофіза, проявляючись як самотійно, так і у поєднанні з порушенням секреції інших гормонів.

Невелике пошкодження ізольованих ділянок гіпоталамуса може виявлятися ізольованою симптоматикою гормонального порушення, тобто за відсутності чітких нейровегетативних ознак. Прикладом може бути нецукровий діабет, зумовлений пошкодженням ядер переднього гіпоталамуса.

Підвищений ліпогенез і надлишок маси тіла може мати місце при синдромі Пархона, в основі якого лежить неадекватно збільшена секреція вазопресину. Ожиріння при даному захворюванні може бути місцевим, за рахунок внутрішньоклітинної гіпергідратації і значної затримки в організмі рідини. Проте коли пухлина порушує роботу аркуатного ядра та інших елементів гіпоталамуса, що відповідають за ліпостат, можливе формування справжнього ожиріння.

Нейроендокринні і нейрометаболічні порушення, пов'язані з патологією гіпоталамуса, спостерігаються і за відсутності анатомічних ознак його патології, що вважається результатом змін нейрохімічних процесів. При цьому дисфункція гіпоталамуса може призводити не тільки до гіпопітуїтаризму, але і до посилення секреції гіпофізарних гормонів, що реєструються, головним чином, відносно АКТГ, пролактину, СТГ і вазопресину. Так, більшість порушень, які спостерігаються при хворобі Іценка-Кушинга (втрата циркадного ритму кортикостероїдів, відсутність їх реакції на стрес та ін.), пояснюються функціональними змінами гіпоталамічних механізмів регуляції секреції стероїдів. Первинна роль нервових порушень центрального генезу в патогенезі хвороби Іценка-Кушинга підтверджується рецидивами хвороби після аденомектомії, а також позитивними резуль-

татами лікування деяких пацієнтів з цим захворюванням ципрогептадином, який впливає на серотонінергічні рецептори гіпоталамуса, а не гіпофіза. Таким чином, не виключається факт існування двох типів хвороби Іценка-Кушинга, один з яких має гіпофізарний генез, а інший – зумовлений надмірною секрецією кортиколіберину. Відповідь на це питання може дати розробка чутливого специфічного методу визначення КРГ в крові.

Пролактин є єдиним гіпофізарним гормоном, у якого основне регулювання гіпоталамусом здійснюється шляхом зміни продукції інгібувального гормону, яким є дофамін. Підвищення рівня ПРЛ і пов'язані з ним симптоми спостерігаються у хворих за відсутності аденоми гіпофіза (пролактиноми) і виключенні інших причин порушення дофамінергічного контролю, що прийнято позначати терміном «ідіопатична гіперпролактинемія» і пов'язувати з гіпоталамічними порушеннями. Провідну роль цих порушень в походженні гіперпролактинемії підтверджує підвищення рівня ПРЛ, яке спостерігають у хворих з первинним гіпотиреозом, пов'язаним із збільшенням синтезу ТРГ, який, крім стимуляції секреції ТТГ, збільшує вироблення в гіпофізі ПРЛ.

Залежно від рівня пошкодження, віку, статі і багатьох інших умов, що не завжди ідентифікуються, формуються клінічні симптомокомплекси, що мають різні ендокринно-обмінні порушення, і що вкладаються в поняття «гіпоталамічний синдром», найбільш типовим проявом якого є ожиріння. З ураженням гіпоталамуса можна пов'язати і різноманітні симптоми, які спостерігають при описаних нижче генетичних синдромах, що супроводжуються ожирінням.

На частку пухлин аденогіпофіза доводиться близько 10 % всіх внутрішньочерепних новоутворень, найчастіше (80 % випадків) зустрічаються доброякісні пухлини [8]. З огляду на гістологічні особливості, гіпофізарні пухлини підрозділяються на аденоми і краніофарингіоми, а за функціональною активністю – на ті, що функціонують і не функціонують. Впродовж багатьох років аденоми гіпофіза поділяли на

хромофобні, які ототожнювали з тими, що не функціонують, і хромофільні, включно еозинофільні (з клінікою акромегалії) і базофільні (з клінікою гіперкортицизму). На даний час такий цитохімічний поділ вважається недоцільним, оскільки встановлено, що гістологічна картина різних ділянок однієї і тієї ж пухлини часто неоднакова. Крім того, у хворих з акромегалією і синдромом Кушинга пухлини нерідко виявляються хромофобними, а у хворих з хромофобними аденомами часто має місце гіперсекреція пролактину [1].

Нефункціонуючі пухлини, що поволі ростуть, можуть не супроводжуватися клінічною симптоматикою і її виявляють при аутопсії. Пухлини гіпофіза, що швидко ростуть, зазвичай проявляються ознаками, пов'язаними із збільшенням маси тканини в турецькому сідлі, при цьому гіперсекреція гормону не супроводжується клінічною симптоматикою. Можливість розвитку клінічного симптомокомплексу, зумовленого надмірною продукцією гормону, як правило, створюють функціонуючі пухлини, що поволі ростуть. До функціонуючих пухлин відносять 70-80 % аденом гіпофіза, причому більшість з них є пролактиномами [9]. Рідше зустрічаються пухлини, які секретують АКТГ (кортикотропіноми) і СТГ (соматотропіноми), до таких, що зустрічається рідко, належать пухлини з підвищеною продукцією тиротропного гормону і гонадотропінів. Як гормонально-активні, так і гормонально-неактивні пухлини можуть проявлятися симптомами, характерними для об'ємного утворення головного мозку: головним болем, порушеннями зору, гідроцефалією та ін. Ці ознаки характерні для хворих з великими інтраселлярними пухлинами (>1 см в діаметрі) і екстраселлярними утвореннями менших розмірів.

Ендокринні порушення у хворих з пухлинами аденогіпофіза можуть бути пов'язані, перш за все, з гіперпродукцією гормонів. Клінічні симптомокомплекси, зумовлені пролактиновою і кортикотропіною, описані нижче. Гіперсекреція СТГ у дітей призводить до гігантизму, а у дорослих викликає акромегалію. Збільшення маси тіла спостерігається приблизно

у однієї третини хворих з акромегалією, типовішим є порушення толерантності до глюкози. ТТГ-секретуючі аденоми гіпофіза призводять до розвитку тиреотоксикозу, у деяких хворих при цьому спостерігається підвищена секреція інших гормонів, частіше СТГ і пролактину.

У хлопчиків з пухлинами гіпофіза, які секретують гонадотропіни, за рахунок підвищеної секреції ФСГ клітини Сертоллі зберігаються, проте рівень тестостерону зазвичай знижується, призводячи до появи симптомів гіпогонадізму.

Пухлини гіпофіза можуть проявлятися також ендокринними порушеннями, зумовленими руйнуванням тканини гіпофіза за рахунок здавлення або порушення ворітного кровообігу. Найбільш типова поява симптомів недостатності статевих залоз, рідше спостерігаються ознаки наднирково-залозної недостатності і зниження функціональної активності щитоподібної залози. Дефіцит гормону росту набуває клінічного значення тільки, якщо розвивається до завершення процесів росту. Дисфункція задньої частки гіпофіза (нецукровий діабет) при аденомах гіпофіза зустрічається рідко, переважно в тих випадках, коли пухлина досягає великих розмірів.

Доброякісною уродженою пухлиною гіпофіза, що розвивається із залишків ембріонального епітелію кишені Ратке, є краніофарингіома. У більшості таких хворих клінічні симптоми з'являються в дитинстві, у чверті – між 20 і 40 роками, у останніх – в пізнішому віці [10]. Ембріогенез краніофарингіоми зумовлює її тісний зв'язок з ядрами гіпоталамуса і гіпофізом, пояснюючи високу частоту ендокринних порушень навіть при невеликих розмірах пухлини. Типові прояви у дітей – низькорослість і ожиріння. У дорослих пацієнтів клінічна симптоматика характеризується, разом з ожирінням, СТГ-недостатністю у всіх хворих, гіпогонадізмом – у 88 %, гіпотиреозом – у 78 %, гіпокортицизмом – в 66 % випадків, нецукровим діабетом – у 21 % хворих [11], іноді спостерігається гіперпролактинемія [8]. Пухлина виникає супраселлярно, у міру збільшення її об'єму здавлюється зоровий перехрест, підвищується внутріщньочерепний тиск, порушується пси-

хічний розвиток. При оглядовій рентгенографії черепа виявляється збільшення розмірів турецького сідла і стоншення його стінок, у 80% дітей і 40 % дорослих виявляються великі інтра- або екстраселярні звапнені утворення [8].

Якщо гіпофіз не заповнює турецьке сідло, в простір, що залишився, проникає виступ оболонки мозку, наповнений спинномозковою рідиною, і воно стає неначе продовженням субарахноїдального простору. Таке порушення називають порожнім турецьким сідлом, а пов'язану з ним симптоматику – синдромом порожнього турецького сідла. Термін «синдром первинно порожнього турецького сідла» застосовують у випадках, не пов'язаних з попереднім хірургічним втручанням, променевою терапією або крововиливом в пухлину гіпофіза.

При первинному синдромі порожнього турецького сідла функція гіпофіза, як правило, не порушена. Спостережуване іноді зниження секреції ЛГ, ФСГ або СТГ обумовлене ожирінням, а не дисфункцією гіпофіза, при цьому лікування зазвичай не вимагається.

У всіх випадках вторинного синдрому порожнього турецького сідла його розвитку передують зростання пухлини гіпофіза. При цьому частина гіпофіза, що залишилася, може функціонувати нормально, але часто зберігаються залишкові порушення, пов'язані з початковим пухлинним процесом або його лікуванням.

Синдром порожнього турецького сідла найчастіше спостерігається у огрядних жінок і поєднується з артеріальною і внутрішньочерепною гіпертензією, може спостерігатися витікання з носа спинномозкової рідини. Зорові порушення, які частіше розвиваються при вторинній формі синдрому (після операції або променевої терапії), зустрічаються і при синдромі первиннопорожнього турецького сідла. Ці порушення представлені звуженням периферичних полів зору, бітемпоральною геміанопсією і набряком соска зорового нерва.

Тривалі і не лікованні гіпотиреоз і первинний гіпогонадізм супроводжуються постійною гіперсекрецією ТТГ або гонадотропінів. У таких хворих нерідко проявляється збільшення

розмірів турецького сідла при комп'ютерній або магнітно-резонансній томографії, що пов'язане з розвитком гіперплазії гіпофіза, а в деяких випадках – його пухлиною [12, 13]. Іноді при недостатності функції однієї з периферичних ендокринних залоз проявляється гіперсекреція не тільки відповідного, але й інших тропних гормонів гіпофіза, що спостерігається при тривалому ювенільному гіпотиреозі, який може супроводжуватися передчасним статевим дозріванням.

4.2. Гіперінсулінізм

Поняття «гіперінсулінізм» відображає надмірний ефект інсуліну, який може бути проявом різних патологічних станів. Первинний (абсолютний, панкреатичний) гіперінсулінізм пов'язаний з підвищеною продукцією інсуліну, викликаною самостійною патологією β -клітин підшлункової залози. Вторинний (відносний, позапанкреатичний) гіперінсулінізм обумовлений порушенням різних механізмів, які забезпечують біологічну активність інсуліну.

4.2.1. Короткий нарис фізіології

Інсулін синтезується в ендокринній частині підшлункової залози, утвореної безладно розкиданими по всій її екзокринній тканині острівцями Лангеранса, які складають близько 1-3 % маси залози. Крім β -клітин (бета-клітин), що продукують інсулін, острівці Лангеранса містять α -клітини (альфа-клітини), які виробляють глюкагон, δ -клітини (дельта-клітин), що синтезують соматостатин, а також PP-клітин, які є джерелом синтезу панкреатичного поліпептиду і G-клітини, в яких відбувається утворення гастрину. У острівцях також виявлена експресія вазоактивного інтестинального пептиду і шлункового інгібіторного поліпептиду [1, 2, 3, 4, 5].

Ген, який контролює синтез інсуліну β -клітиною, локалізується на короткому плечі 11p15.5 хромосоми. Інсулін є полі-

пептидом, який складається з 51 амінокислоти. Попередником молекули інсуліну є препроінсулін, який синтезується в ендоплазматичному ретикуломі β -клітин. Під впливом протеолітичних ензимів препроінсулін перетворюється на проінсулін і транспортується в апарат Гольджі, де зберігається у вигляді гранул. Там же протеолітичними ензимами розщеплюють проінсулін на інсулін і С-пептид, із залишком невеликої кількості проінсуліну. Якщо біологічну активність інсуліну взяти за 100 %, то проінсулін має 10 % його активності, а С-пептид такої активності не має. При порушенні конверсії проінсуліну в інсулін в кров поступає велика кількість проінсуліну, що може супроводжуватися порушенням вуглеводного обміну аж до розвитку ЦД.

Секреція інсуліну регулюється поза- і внутрішньоклітинними механізмами. Основним стимулятором секреції інсуліну є глюкоза. Вміст глюкози в крові відображає стан двох постійно змінних, контрольованих інсуліном процесів – утилізації глюкози тканинами і надходження глюкози в кровотік. Глюкоза, яка потрапила в шлунково-кишковий тракт, стимулює секрецію інсуліну не тільки через підвищення її рівня в крові, але і за допомогою стимуляції секреції ряду гормонів шлунково-кишкового тракту: гастрину, секретину, панкреозиміну, глюкагону, шлункового інгібіторного поліпептиду. З амінокислот найбільш виражений вплив на секрецію інсуліну роблять аргінін і лейцин. У регуляції секреції інсуліну важливе місце посідають симпатична і парасимпатична нервова система, соматотропний гормон, гормони кори надниркових залоз, пролактин. Секреція інсуліну гальмується α -адренергічними стимулами, катехоламінами, соматостатином.

Існують три джерела надходження глюкози в кров, змінні у міру того, як людина переходить із стану ситості в голодний. Екзогенним джерелом є їжа, яка надходить в організм, два інші (ендогенні) пов'язані із здатністю печінки руйнувати глікоген (глікогеноліз) і утворювати нові молекули глюкози з неуглеводних попередників (глюконеогенез).

У механізмі вивільнення інсуліну основну роль відіграють циклічні аденозинмонофосфат і іони кальцію. Під впливом глюкози збільшується переміщення кальцію з позаклітинної рідини всередину клітини.

Біологічні ефекти інсуліну здійснюються після його скріплення на мембрані клітини із специфічним глікопротеїновим рецептором, який має високу спорідненість і специфічність до цього гормону. Після зв'язування інсуліну з рецептором інсулінорецепторний комплекс переміщується всередину клітини, активуючи процеси транспорту глюкози і синтезу внутрішньоклітинних білків, вуглеводів і жирів.

Чутливість інсулінових рецепторів знижується при хронічному надлишку інсуліну, характерному для цукрового діабету II типу, ожиріння, надлишку вуглеводів в їжі, передозуванні інсуліну. При низькому рівні інсуліну в плазмі крові (натще, при голодуванні, фізичному навантаженні) чутливість рецепторів до інсуліну підвищується, збільшуючи скріплення гормону. Скріплення інсуліну рецепторами зменшують глюкокортикоїди, що діють як прямо на рецептор, так і шляхом збільшення секреції інсуліну. Рецептори до інсуліну присутні в більшості тканин, але біологічна активність інсуліну переважно виявляється в печінці, скелетній мускулатурі і жировій тканині.

У печінці інсулін стимулює синтез глікогену, тригліцеридів, ЛПДНЩ, холестерину, альбуміну і пентоз. Активність процесів глюконеогенезу, глікогенолізу і кетогенезу під впливом інсуліну, навпаки, знижується.

У скелетних м'язах під впливом інсуліну стимулюється синтез білка, збільшується активність глікогенсинтетази і синтез м'язового глікогену, пригнічуються процеси протеолізу.

На рівні клітини дія інсуліну починається з його зв'язування з інсуліновим рецептором, який є гетеротетрамером, що складається з α і β -димерів. Головну роль в здійсненні біологічних ефектів інсуліну відіграє субстрат інсулінового рецептора-1. Основна дія інсуліну, здійснювана на пострецепторному рівні, полягає в посиленні транспорту глюкози в клітину через мембрану, який здійснюється за допомогою глюкозного транспорте-

ра II типу (ГЛЮТ-2). Кількісні і якісні характеристики рецепторів до інсуліну змінюються залежно від часу доби, фізичної активності, віку, а у жінок – від фази менструального циклу.

Інсулін є основним гормоном, відповідальним за утворення і мобілізацію жиру, що доведено численними експериментальними і клінічними дослідженнями. Загальновідомо, що інтенсивність жирового обміну залежить, з одного боку, від співвідношення швидкостей ліпогенезу і ліполізу в жировій тканині і печінці, з іншого – від споживання вільних жирних кислот як джерела енергії в інсулінозалежних тканинах.

У жирових клітинах інсулін стимулює утворення ліпопротеїдліпази і транспортування її на плазмову поверхню ендотелію капілярів, прилеглих до жирової клітини. Під впливом інсуліну ліпопротеїдліпаза активує гідроліз тригліцеридів в ЛПДНЩ, надходження жирних кислот і гліцеролу в жирові клітини і робить доступним α -гліцерофосфат, необхідний для синтезу тригліцеридів (нейтрального жиру). Цим шляхом інсулін стимулює ліпогенез. Гальмування інсуліном в жирових клітинах ліполізу здійснюється шляхом придушення гормонозалежної ліпази. Встановлено також, що інсулін гальмує вихід жиру з жирових депо за рахунок здатності підвищувати збудливість парасимпатичної і пригнічувати – симпатичну нервову системи.

В умовах надлишку інсуліну пригнічуються процеси глюконеогенезу і посилюється утилізація вуглеводів поза печінкою, внаслідок чого зменшується розпад жиру і його мобілізація з жирової тканини. Крім того, за рахунок зв'язаної з гіперінсулініемією гіпоглікемії і збудження харчових центрів гіпоталамуса стимулюється апетит і збільшення приймання їжі.

4.2.2. Клінічні варіанти гіпоглікемії

Відомі численні патологічні стани, що асоціюються з підвищеною функціональною активністю β -клітин підшлункової залози, які проявляються гіпоглікемічним синдромом. Для купірування нападів гіпоглікемії та їх попередження хворі

багато їдять, особливо їжу багату на вуглеводи, з чим пов'язано збільшення маси тіла і розвиток ожиріння.

Вперше триада симптомів, характерних для органічного гіперінсулінізму, була описана в 1944 році [14] і з тих пір є критерієм його діагностики. Ця триада включає такі компоненти:

- 1) виникнення симптомів гіпоглікемії після тривалого голодування або фізичного навантаження;
- 2) зниження рівня глюкози в крові до гіпоглікемічних цифр;
- 3) усунення гіпоглікемічного нападу внутрішньовенним введенням або пероральним прийманням розчину глюкози.

Симптоми гіпоглікемії характеризуються епізодичністю і відносно короткочасні, якщо не супроводжуються подальшим зниженням рівня глікемії і розвитком гіпоглікемічної коми. Гіпоглікемія викликає негайне вивільнення катехоламінів, з якими пов'язаний розвиток адренергічних симптомів (слабості, пітливості, тахікардії, відчуття голоду, дратівливості, тремору, запаморочення, нудоти та ін.). При значному зниженні концентрації глюкози в крові з'являються неврологічні симптоми, обумовлені порушенням функціонального стану центральної нервової системи. До них належать головний біль, гіпотермія, порушення зору, нездатність сконцентрувати увагу, агресивність, негативізм, тривога, зміна поведінки. Разом з перерахованими ознаками, з'являються диплопія, дизартрія, афазія, оніміння губ і кінчика язика. М'язовий тонус підвищений, можливі гіперрефлексія і ознаки моно-, гемі- і параплегії.

Часті ознаки гіпоглікемії супроводжуються зміною особистості, що нерідко є причиною помилкового діагнозу і госпіталізації хворих в психіатричне відділення.

Органічний гіперінсулінізм може бути пов'язаний з пухлиною, що складається з β -клітин підшлункової залози (інсуліномою), а також з їх гіперплазією. Інсулінома зустрічається переважно у віці 30-60 років, децю частіше – у жінок. У молодшому віці інсуліноми, як правило, множинні і є компонентом синдрому МЕН-1 (синдрому Вермера). У клінічній кар-

тині даного синдрому частіше превалюють симптоми гіперпаратиреозу. Аденоми підшлункової залози, що розвиваються в рамках синдрому Вермера, зазвичай секретують, разом з інсуліном, гастрин, чим обумовлено поєднання гіпоглікемічних пароксизмів з синдромом Золлінгера-Еллісона. Останній супроводжується надмірною секрецією шлункового соку з високою кислотністю і характеризується блювотою, діареєю, гастродуоденальними виразками, вираженим больовим синдромом і схильністю до кровотеч.

У процесі діагностичного пошуку інсуліноми визначають вміст глюкози в крові натще не менше 3 днів підряд, а також оцінюють динаміку рівня глікемії в умовах проби з голодуванням. Одночасно з визначенням рівня глікемії досліджують вміст в крові інсуліну з подальшим обчисленням індексу інсулін/глюкоза (інсулін в пмоль/л, глюкоза – в ммоль/л). У нормі цей індекс не перевищує 0,3, при ендогенному гіперінсулінізмі він може досягати 1,0. Визначається також концентрація С-пептиду і проінсуліну в крові, оскільки для гіперінсулінізму характерне збільшення цих показників.

Локалізація інсуліноми визначається за допомогою селективної ангиографії, УЗД, комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії, сканування з ізотопом октреотиду (аналогу соматостатину).

Найчастіше причиною гіпоглікемічних станів у дітей є органічний гіперінсулінізм, пов'язаний з незидіобластозом. Цей термін відображає патоморфологічну основу захворювання, тобто своєрідне поєднання гіперплазії і аденоматозу острівкової тканини підшлункової залози, які пов'язані з формуванням острівців Лангерганса з епітелію панкреатичних проток.

Гіпоглікемічний синдром у дітей є типовим проявом різноманітних варіантів уроджених ферментопатій, які зазвичай маніфестують в грудному і ранньому дитячому віці. Залежно від характеру дефіциту ферменту і ступеня ураження клінічні прояви гіпоглікемії варіюють в широких межах. У деяких випадках гіпоглікемія може самовилікуватися з віком,

проте у більшості хворих схильність до гіпоглікемічних пароксизмів зберігається.

Ферментативна протягом всього життя гіпоглікемія в більшості випадків буває реактивною і розвивається лише в тих випадках, коли в їжі присутні певні її компоненти, засвоєння яких у даного хворого порушене. Незасвоєваними субстратами зазвичай є фруктоза, галактоза, меншою мірою деякі моносахариди і амінокислоти. Якщо дефіцит стосується ферментів, які беруть участь в синтезі глікогену, гіпоглікемія може бути не тільки реактивною, але і голодовою.

До особливостей ферментопатичних гіпоглікемій належать їх хронічний характер і помірне зниження концентрації глюкози в крові. Проте така тривало існуюча гіпоглікемія різко негативно впливає на фізичний і розумовий розвиток дитини, сприяє ожирінню і різним порушенням, які включають гіперліпідемію, гіперамінацидемію, кетонемію, аутемію, гіперпіруват, гіперлактатемію. Це приводить до формування різноманітної органної і системної патології: гепатомегалії, катаракти, ксантоматозу, олігофренії, затримки фізичного і статевого розвитку.

З гіперінсулінізмом функціонального характеру пов'язано виникнення реактивної гіпоглікемії, що є відповіддю на підвищення рівня глюкози крові, зумовлене прийманням їжі з переважним вмістом вуглеводів. Реактивна гіпоглікемія в більшості випадків має відносно легкий, короткочасний самокупірувальний перебіг. У генезі транзиторної гіпоглікемії мають значення такі чинники, як підвищена швидкість спорожнення шлунка і пасажу їжі по кишечнику, підвищена функціональна активність гідролаз і глюкозидаз кишкового і панкреатичного секрету, а також особливості харчового режиму (надлишок легкозасвоєваних вуглеводів). Ці чинники можуть бути конституційно-зумовленими, але частіше вони виникають повторно у зв'язку з хірургічним втручанням на шлунково-кишковому тракту, вегето-судинною дистонією, алкоголізмом та іншими причинами.

У даної категорії хворих нерідко є емоційна нестабільність, порушення вегетосудинних реакцій, що є підставою для при-

пущення про зв'язок ідіопатичної реактивної гіпоглікемії з дисфункцією гіпоталамуса.

Незважаючи на безліч факторів, які сприяють реактивній гіпоглікемії, головну роль в її розвитку відіграє гіперінсулінемія, зумовлена підвищеною реакцією β -клітин підшлункової залози на харчовий стимул. Проте існує і нормоінсулінемічна форма реактивної гіпоглікемії, зумовлена підвищенням афінності інсулінових рецепторів. Реактивна гіпоглікемія пізньої фази, що розвивається через 3-5 годин після їди, характерна для субклінічної або предіабетичної фази ЦД II типу, що має певне значення для його ранньої діагностики.

Гіпоглікемічні стани нерідко розвиваються у хворих з цукровим діабетом, що пов'язано з передозуванням інсуліну, а також сульфанілсечових препаратів (глібенкламіду, гліпізиду, гліклазиду та ін.) і меглітинідів (новоноорму, старликсу та ін.). Розвитку гіпоглікемії сприяють велике фізичне навантаження, вживання алкоголю, а також приймання лікарських засобів, які мають здатність знижувати рівень глюкози крові тільки у поєднанні з інсуліном і пероральними цукрознижувальними препаратами. Такими є галоперидол, лідокаїн, інгібітори АПФ (іАПФ), фенілбутазон, циметидин, ранітидин, докsepін, даназол, окситетрациклін, клофібрат, бензофібрат, колхицин, кетоконазол, хлорамфенікол, інгібітори MAO, орфенадрин, селегілін.

Відомі також препарати, самостійне приймання яких може викликати гіпоглікемію: саліцилати, сульфаніламід, пропранолол, квінін, парааміносаліцилова кислота, пентамідин, параамінобензойна кислота, перексилін та ін. Гіпоглікемічний стан розвивається в результаті значного передозування таких препаратів.

Слід звернути увагу на здатність β -блокаторів нівелювати адренергічну відповідь на гіпоглікемію. При їх призначенні хворим з ЦД виникає небезпека того, що найраніші ознаки гіпоглікемії залишаються нерозпізнаними.

Гіпоглікемічні стани у дорослих, зокрема, пов'язані з інсуліновою, диференціюють з частими центральними обмінно-

ендокринними пароксизмами, які супроводжуються синдромом гіпоглікемії [15]. У формуванні таких пароксизмів центральне місце належить ірритації базально-скроне-лімбічних структур і передньогіпоталамічних утворень, які виникають на тлі їх попередньої органічної патології під впливом різних стресових чинників. Виникають підвищення тону вагуса і активація холінорецепторів з подальшим стимулюванням β -клітин підшлункової залози і надмірним викидом інсуліну.

У диференціально-діагностичному плані необхідно враховувати такі клінічні особливості центральних обмінно-ендокринних пароксизмів, як невідповідність їх тяжкості рівню глікемії, відсутність зв'язку з попереднім голодуванням, а також можливість купірування нападу препаратами седативної і холінолітичної дії.

Алкогольна гіпоглікемія зазвичай розвивається у осіб, які «п'ють і не закушують», або хто вживає алкоголь після тривалого голодування. До дії алкоголю особливо чутливі діти. Основною причиною гіпоглікемії під впливом алкоголю є придушення глюконеогенезу в печінці. Алкоголь інгібує також стимулювальний вплив гіпоглікемії на секрецію контраінсулярних гормонів (СТГ, кортизолу, глюкагону). При цьому пригнічується секреція вазопресину, АКТГ і гормонів кори надниркових залоз. Фізична робота, яку виконують в холодну пору, після вживання алкоголю збільшує ризик розвитку гіпоглікемії.

Зрідка зустрічаються хворі, в організмі яких продукуються антитіла до рецепторів інсуліну. Ці антитіла виступають в ролі агоністів інсуліну і при взаємодії з його рецепторами можуть викликати гіпоглікемію. Більшість таких хворих страждають від інсулінорезистентного ЦД, а наявність у них антитіл до інсулінових рецепторів пов'язана з супутнім аутоімунним захворюванням.

Синдром гіпоглікемії у поєднанні з антитілами до рецепторів інсуліну частіше зустрічається у жінок, що мають в анамнезі різні аутоімунні захворювання. Напади гіпоглікемії розвиваються натще і проявляються неспокоєм, дезорієнта-

цією, можуть супроводжуватися втратою свідомості.

Диференціальна діагностика гіпоглікемічних станів є достатньо складною, такою, що вимагає як високої кваліфікації лікаря, так і сучасних методів додаткових досліджень. За наявності клінічної симптоматики гіпоглікемічного синдрому обов'язковою умовою його діагностики є підтвердження хімічної гіпоглікемії, тобто встановлення факту зниженого (менше 2,4 ммоль/л) рівня глюкози в плазмі крові. Цей показник має самостійне діагностичне значення, а також широко використовується як контрольований параметр в різних функціональних і фармакодинамічних пробах.

Останніми роками для лікування гіпоглікемічного синдрому органічної природи застосовується октреотид (аналог соматостатину).

Основним методом лікування реактивної гіпоглікемії є дієта, яка передбачає обмежене вживання калорійної їжі з високим вмістом вуглеводів. Дієта належить до методів не тільки лікування, але і профілактики гострих гіпоглікемічних пароксизмів при різних за етіологією і патогенезом формах функціональної гіпоглікемії. Гіпоглікемію після хірургічних операцій на шлунково-кишковому тракті ефективно усувають антихолінергічними препаратами. При автоімунній гіпоглікемії використовують преднізолонотерапію.

4.2.3. Інсулінорезистентність і гіперінсулінізм

У науковій медичній літературі останніх років широко обговорюється взаємозв'язок ожиріння, порушень вуглеводного і ліпідного обміну, а також серцево-судинної патології з гіперінсулінемією, зумовленою інсулінорезистентністю. Інсулінорезистентність як патофізіологічний феномен – це селективне специфічне порушення дії інсуліну, зниження біологічної відповіді, що супроводжується зменшенням споживання глюкози периферичними тканинами (переважно скелетними м'язами), що надалі призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії і порушення толерантності до глюкози. Інсу-

лінорезистентність розглядається як патогенетична основа розвитку метаболічного синдрому в результаті каскаду рецепторних, мембранних, нейрогуморальних порушень.

Вивчення чутливості організму до інсуліну, який ввели, і причин її зниження почалося незабаром після першого його клінічного застосування у хворих з цукровим діабетом. У дослідженнях семидесятих років минулого сторіччя до комплексу передбачуваних причин інсулінорезистентності відносили порушення в центральних відділах нервової системи, підвищене вироблення контрінсулярних гормонів, посилену інактивацію інсуліну, а також зниження проникності капілярів [16].

За сучасним уявленням, інсулінорезистентність може бути як генетично детермінованою, так і набутою. У численних дослідженнях відмічено, що порушення скріплення інсуліну з рецептором плазматичної мембрани клітини є наслідком точкових мутацій різних субстратів, які беруть участь в передачі інсулінового сигналу – генів, мРНК, транспортних білків, ферментів сигнального шляху інсуліну і його рецепторів [17, 18].

У літературі описані синдроми, які пов'язують з мутаціями гена інсулінового рецептора: ліпоатрофічний діабет, лепречаунізм, синдром Рабсона-Менденхалла, синдроми Кана (тип А і тип В) [19]. Ліпоатрофічний діабет включає тотальну ліподистрофію, яка може бути уродженою (синдром Берардінеллі-Сейпа) і набутою (синдром Лоуренса), а також часткову уроджену ліподистрофію (синдром Кобберлінга-Даннігана).

У 1993 році D.J.P. Barker et al. запропонували гіпотезу фетального програмування інсулінорезистентності [20]. Автори припустили, що походження інсулінорезистентності може бути обумовлене порушенням внутрішньоутробного харчування, у зв'язку з чим зменшена маса тіла при народженні є маркером підвищеного ризику метаболічних порушень. Основні положення цієї гіпотези підтверджені в популяційних дослідженнях R. Valder et al. [21]. Відмічено, зокрема, що зменшення маси тіла при народженні від 3,5 кг на кожен терциль (535 г) збільшує експресію інсулінорезистентності в 1,7 рази. Було також показано, що ризик розвитку метаболі-

чного синдрому при низькій масі тіла новонародженого значно збільшений за наявності метаболічних порушень у батьків.

Генетична схильність до інсулінорезистентності виявляється, як правило, під впливом різних зовнішніх чинників. До них належать: надмірне вживання тваринних жирів, що містять насичені жирні кислоти; гіподинамія; супутні захворювання, особливо ендокринні; зловживання алкоголем, а також такі фізіологічні стани, як пубертат, вагітність, літній вік.

В умовах експерименту доведено, що при високому вмісті в їжі жирів накопичення тригліцеридів відбувається переважно в скелетних м'язах і печінці [22]. При цьому відмічено, що ліпіди можуть накопичуватися між волокнами скелетних м'язів, а також всередині самих міоцитів, викликаючи порушення інсулінозалежного поглинання глюкози.

Гіперінсулінемія може бути наслідком дисфункції β -клітин підшлункової залози, що призводить до зміни складу імунореактивного інсуліну. Відомо, що до складу імунореактивного інсуліну входять форми інсуліну з однаковою імунологічною характеристикою, але з різною біологічною активністю [23, 24]. Відомо також, що співвідношення різних форм інсуліну визначає спрямованість регуляції процесів метаболізму і проліферації [25]. Так, якщо в імунореактивному інсуліні переважатимуть форми інсуліну з ростовою активністю, можна чекати розвитку проліферації в різних органах і тканинах. На секрецію інсуліну впливає підвищення тону переднього гіпоталамуса (дія на парасимпатичну функцію) і зниження – заднього (дія на симпатичну функцію) [9].

Великий інтерес становлять дослідження, які відображають роль вісцерального жиру у формуванні інсулінорезистентності. Встановлено, що на мембранах адипоцитів вісцерального жиру, на відміну від підшкірного, є висока щільність рецепторів до ліполітичних гормонів і низький вміст інсулінових рецепторів [26]. Крім того, вісцеральні адипоцити мають високу щільність глюкокортикоїдних і андрогенних рецепторів. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку –

до антиліполітичної дії інсуліну. Знижена антиліполітична активність інсуліну сприяє збільшенню продукції вільних жирних кислот, що поступають через систему ворітної вени в печінку. Це призводить до зменшення скріплення інсуліну гепатоцитами і гальмування його супресивної дії на печінкову продукцію глюкози [27]. Потрапляючи в системний кровотік, вільні жирні кислоти сприяють порушенню поглинання глюкози, її утилізації в м'язовій тканині і, таким чином, посиленню периферичної інсулінорезистентності.

Вказані механізми покладені в основу порталльної теорії інсулінорезистентності, що пояснює її походження надмірним надходженням вільних жирних кислот в печінку через порталну вену, яка здійснює відтік крові від вісцеральної жирової тканини [28].

Передбачається і самостійний вплив вільних жирних кислот на глікогеноліз. Виявлена також їх пряма токсична дія на β -клітини підшлункової залози (ефект ліпотоксичності).

Серед чинників розвитку інсулінорезистентності розглядають гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, яка пов'язана з порушенням регуляторних центрів гіпоталамуса, супроводжується підвищенням їх активності і зниженням чутливості до гальмівних впливів з периферії [29]. Хронічний надлишок кортизолу, що розвивається при цьому, знижує чутливість тканин до інсуліну, тобто сприяє формуванню інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії.

Наявність інсулінорезистентності у хворих з ожирінням є давно встановленим фактом, проте причинно-наслідкові зв'язки вказаних станів вимагають подальших досліджень. З одного боку, як вказувалося, існують причини, які зумовлюють формування інсулінорезистентності, наслідком чого може стати ожиріння та інші прояви метаболічного синдрому.

З іншого, ожиріння, що є найбільш гіперінсулінемічним станом, яке часто зустрічається у людини, саме може бути причиною підвищення секреції інсуліну. Свідченням тому служить зниження рівня інсуліну в крові, спостережуване на тлі

зменшення маси тіла, а також пряма кореляція між інсуліном і масою тіла, якщо її збільшення обумовлене ожирінням, а не надмірним розвитком м'язової тканини, наприклад, у спортсменів-ваговиків [30].

Відмічено, що жирові клітини, ізольовані з підшкірної клітковини у осіб з ожирінням, виявляють зменшену реакцію на дію інсуліну порівняно з клітинами, узятими з підшкірної клітковини худорлявих осіб. Після зниження маси тіла, тобто, після того, як особи з ожирінням досягають нормальної маси тіла, реакція адипоцитів на інсулін знову стає нормальною [31]. В зв'язку з цим заслуговує на увагу уявлення про те, що зниження чутливості до інсуліну може бути наслідком зміни структури і функції жирових клітин, а також результатом заміни одного типу жирової тканини іншим, наприклад, при зміні співвідношення білого і бурого жиру [32]. З позицій провідної ролі дисфункції жирової тканини у формуванні інсулінорезистентності, деякі дослідники розглядають ЦД II типу не як цукровий, а як ліпідний діабет [33].

Слід також відзначити, що представлені нижче ахондроплазія, синдроми Лоуренса-Муна-Барде-Бідля і Прадера-Віллі належать до захворювань з непереносимістю глюкози, вторинною відносно ожиріння.

Природа сигналу, визначального гіперінсулінемію при ожирінні, точно не встановлена, як можливий її механізм передбачається гіпераміноацидемія [34]. Оскільки ожиріння, незважаючи на інсулінемію, не супроводжується гіпоглікемією і навіть сприяє розвитку діабету, воно є станом інсулінорезистентності.

Вивченню ролі самої жирової тканини в механізмах розвитку інсулінорезистентності приділяється велика увага в дослідженнях останніх років через виявлення здатності адипоцитів синтезувати гормони з широким спектром біологічних ефектів, які називають адипоцитокінами. Серед них провідна роль в розвитку інсулінорезистентності відводиться лептину [35]. Так, було встановлено, що лептин має здатність регулювати внутрішньоклітинний гомеостаз глюкози і жир-

них кислот, запобігаючи розвитку глюкотоксичності і ліпотоксикозу. В умовах лептинорезистентності, що розвивається при ожирінні, відбувається відкладення жирних кислот у вигляді тригліцеридів в скелетних м'язах, м'язі серця, підшлунковій залозі. Надмірне відкладення тригліцеридів в органах є потенційним джерелом надходження в клітини вільних жирних кислот в кількості, що значно перевищує їх окислювальні потреби. Якщо в нормі при надмірному надходженні в тканині вільних жирних кислот підвищується активність їх окислення, при порушенні дії лептини (лептинорезистентності) цього не відбувається. При цьому збільшується утворення тригліцеридів і активується неокислювальний шлях метаболізму вільних жирних кислот (перекисне окислення і утворення керамідів). Накопичення неокислених метаболітів вільних жирних кислот і керамідів може призвести до розвитку ліпотоксичних порушень, кінцевим результатом яких є інсулінорезистентність, гіперліпідемія та інші прояви метаболічного синдрому.

Як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні розглядається ще один багатофункціональний цитокін-фактор некрозу пухлин- α [36]. Механізм дії ФНП- α на чутливість до інсуліну полягає в зниженні активності тирозинкінази інсулінового рецептора і посиленні фосфолювання субстрату інсулінового рецептора серину, а також гальмуванні експресії транспортера глюкози-4 в м'язовій і жировій тканині. Чинник некрозу пухлин- α може сприяти розвитку інсулінорезистентності і шляхом стимуляції ліполізу в адипоцитах.

Одним з чинників розвитку інсулінорезистентності може бути зменшення вироблення адипонектину або знижена чутливість до нього периферичних тканин. Це підтверджує виявлення взаємозв'язку низького рівня адипонектину з ожирінням, інсулінорезистентністю, ішемічною хворобою серця і дисліпідемією [37]. Відмічено також (у експериментальних дослідженнях), що адипонектин сприяє зменшенню інсулінорезистентності шляхом стимуляції фосфорилування тирозину рецептора інсуліну, зниження надходження жирних кислот в

печінку і посилення процесів їх окислення. У м'язовій тканині адипонектин, як і лептин, стимулює окислення вільних жирних кислот, зменшує інтрамоцелюлярне накопичення ліпідів і підвищує чутливість м'язової тканини до інсуліну.

Наведені дані відображають існування різних механізмів розвитку інсулінорезистентності, яка розглядається як провідний чинник патогенезу метаболічного синдрому. Таким чином, підтверджено різноманіття причин, які призводять до формування цієї патології. Цим, на наш погляд, підкреслюється факт об'єднання в одну сукупність (метаболічний синдром) різних захворювань, яке, на думку Н.А. Белякова і співавт., «... є не дуже коректним по суті» [38].

Поки β -клітини підшлункової залози здатні виробляти достатню кількість інсуліну і підтримувати стан гіперінсулінемії, гіперглікемія відсутня. При виснаженні резервів β -клітин розвивається стан відносної інсулінової недостатності, що виявляється гіперглікемією і маніфестацією діабетичних проявів.

Інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія як складові патофізіологічної основи метаболічних порушень відіграють основну роль в патогенезі АГ. Як механізми формування АГ розглядають такі ефекти інсуліну, як посилення реабсорбції натрію, стимуляція симпатичної нервової системи і проліферації гладком'язових клітин, зміна концентрації іонів натрію в ендотелію.

Існують різні думки про те, чи є інсулінорезистентність безпосередньою причиною розвитку атеросклерозу або цей зв'язок опосередкований через складні механізми обмінних порушень, зокрема, через порушення вуглеводного і жирового обміну. При цьому загальновідомо, що кардіоваскулярні ускладнення виявляють у половини хворих з ЦД II типу з клінічно маніфестними проявами захворювання. Кардіоваскулярний ризик значно збільшується у хворих і на стадії порушеної толерантності до глюкози. У дослідженнях Н.О. Кравчун відмічена наявність прямого зв'язку між ступенем дисглікемії і атеросклерозними структурно-функціональними змінами міокарда лівого шлуночка [39]. Автором обґрунтовано також

положення, що ступінь ендотеліальної дисфункції асоціюється з порушенням глікемічного контролю, рівнем АГ, наявністю ІХС і обумовлена активацією прокоагуляційних механізмів. Вельми важливим можна вважати встановлення того, що за своїм негативним впливом на виникнення мікросудинних ускладнень у хворих з ЦД II типу однакове значення мають порушення глікемічного контролю і АГ.

Якщо врахувати, що кардіолог зустрічається зі «своїми» пацієнтами вже при сформованій в результаті порушень вуглеводного обміну серцево-судинній патології, провідну роль в ранньому виявленні останньої і проведенні профілактичних заходів відіграє ендокринолог [40]. Вся сукупність чинників ризику серцево-судинних захворювань у хворих з метаболічним синдромом є вторинною щодо інсулінорезистентності. З цього впливає, що основні методи терапевтичної дії повинні бути спрямовані на боротьбу з інсулінорезистентністю.

Для цього використовують бігуаніди, тiazолідиндіони і блокатори альфа-глюкозидази, які є антигіперглікемічними засобами. Метформін як представник класу бігуанідів знижує швидкість всмоктування вуглеводів в тонкому кишечнику, має периферичний анорексигенний ефект, тобто зменшує апетит, пригнічує процеси глюконеогенезу в печінці, покращує внутрішньоклітинний транспорт глюкози [41]. Тiazолідиндіони (представники цієї групи – розиглітазон і піоглітазон) є агоністами гамма-ядерних рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR- γ), які безпосередньо впливають на активність генів, які беруть участь в адипогенезі (процесі утворення жиру) і регуляціях обміну глюкози [42].

Механізм дії акарбози оснований на оборотній блокаді ферменту α -глюкозидази у верхньому відділі тонкого кишечника, внаслідок чого неперетравлені вуглеводи досягають нижніх відділів тонкого кишечника і абсорбція вуглеводів розтягується в часі [43].

Найвищий серцево-судинний ризик мають пацієнти з класичним метаболічним синдромом, представленим поєднанням

АГ, абдомінального ожиріння, порушеною толерантністю до глюкози і/або гіперглікемією натще. На момент виявлення цих порушень, разом з антигіперглікемічною терапією, необхідне призначення антигіпертензивних препаратів. Для контролю ефективності лікування, яке проводиться, здійснюється моніторинг таких показників: рівня АТ, частоти серцевих скорочень, маси тіла, окружності талії, ліпідів крові (загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ), рівня глікемії натще і через 2 години після навантаження глюкозою. При призначенні гіполіпідемічної терапії контролюються рівні аланінової трансамінази, аспарагінової трансамінази і креатинін-фосфокінази, а при застосуванні метформіну – концентрація в крові лактату [44]. Нормалізація цих показників сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень метаболічного синдрому.

4.3. Гіперкортицизм

Синдром гіперкортицизму об'єднує стани, зумовлені надлишком кортикостероїдів, який може бути ендогенним і екзогенним. У основі ендогенного гіперкортицизму лежить гіперпродукція гормонів кори надниркових залоз – кортикостероїдів. Екзогенний гіперкортицизм пов'язаний з тривалим прийманням синтетичних кортикостероїдів, дози яких перевищують фізіологічні норми.

4.3.1. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система: короткі анатомо-фізіологічні дані

Надниркові залози – парні органи, розташовані позаочеревинно, біля верхніх полюсів нирок. Кожна надниркова залоза представлена двома різними залозами внутрішньої секреції – корою, яка секретує кортикостероїди, а також мозковою частиною, де виробляються катехоламіни.

Всі гормони кори надниркових залоз є похідними холестерину, який або синтезується в самій залозі з ацетату, або (пе-

реважно) поступає з крові у складі ліпопротеїдів. Кінцеві гормональні продукти кори надниркових залоз відповідно до їх основних ефектів підрозділяються на мінералокортикоїди, глюкокортикоїди і статеві гормони.

Синтез і секреція глюкокортикоїдів і статевих гормонів в корі надниркових залоз регулюється АКТГ, який виробляється в передній частці гіпофіза. Після видалення гіпофіза відбувається атрофія пучкової і сітчастої зон кори (де синтезуються глюкокортикоїди і статеві стероїди), а при надлишку АКТГ – їх гіперплазія. АКТГ, що є поліпептидом, синтезується з передджерела – проопіомеланокортину, до складу якого входять пептиди: β -ліпотропін, ендорфіни і меланоцитостимулювальний гормон. Дія АКТГ на кору надниркових залоз опосередковується активацією аденілциклази через мембранний рецептор з подальшим зростанням концентрації циклічного аденозинмонофосфату, який стимулює перетворення холестерину в прегненолон і подальші реакції синтезу кортизолу, активуючи різні ферментні системи.

Секреція АКТГ контролюється кортикотропін-релізінг-гормоном (КРГ) – поліпептидом, який синтезується в гіпоталамусі і потрапляє по портальній вені гіпофіза в його передню частку. Виділення КРГ модулюють амінергічні і холінергічні нейрони центральної нервової системи. Кортизол гальмує секрецію кортикотропіну за механізмом негативного зворотного зв'язку.

Продукція мінералокортикоїдів, що синтезуються в клубочковій зоні кори надниркових залоз, регулюється переважно РАС, а також іонами натрію і калію.

Кортизол і наднирковозалозні андрогени секретують в кров у вільному стані, проте відразу ж зв'язуються білками сироватки крові. 75-85 % кортизолу зв'язано з кортизолозв'язувальним глобуліном або транскортином, 15 % – з альбуміном. Механізм дії кортизолу та інших стероїдів пов'язаний з їх взаємодією із специфічними рецепторами клітинних мембран і утворенням гормоно-рецепторних комплексів, які проникають всередину клітини і зв'язуються з певними ділян-

ками ядерної ДНК. Метаболізуються гормони кори надниркових залоз в печінці шляхом утворення водорозчинних сполук з глюкуроною і сірчаною кислотами, які екскретуються нирками у вигляді 17-оксикортикостероїдів (17 ОКС) і 17-кетостероїдів (17 КС).

Глюкокортикоїди (найактивнішими з них є кортизол і кортикостерон) беруть участь у всіх видах обміну речовин, виконуючи в організмі життєво важливі функції. Ці гормони є могутніми регуляторами вуглеводного і білкового обміну. Основні їх фізіологічні ефекти полягають в посиленні процесів глікогенолізу, глюконеогенезу в печінці і зниженні периферичної утилізації глюкози, збільшенні катаболізму білків. Глюкокортикоїди сприяють стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, чим пояснюються їх антитоксичні і протизапальні ефекти. Їм властива також і мінералокортикоїдна активність, яка значно поступається активності альдостерону. З метаболічними і серцево-судинними ефектами глюкокортикоїдів, а також з їх імуносупресивною дією пов'язане підвищення стійкості організму до стресу.

4.3.2. Патогенетичний зв'язок ожиріння з надлишком кортикостероїдів

Кора надниркових залоз робить значний вплив на жировий обмін, а серед гормонів, що тут виробляються, найістотніша роль належить глюкокортикоїдам. У експерименті на тваринах показано, що видалення надниркових залоз приводить до зменшення маси жирової тканини, а введення препаратів кори надниркових залоз відновлює здатність жирової тканини утворювати глікоген і депонувати жир [45].

Клінічною ілюстрацією того, що при підвищеній продукції глюкокортикоїдів збільшується вміст жиру в жирових депо, є загальновідомий факт наявності ожиріння у більшості хворих з різними клінічними варіантами гіперкортицизму, які включають як ендогенні його форми, так і медикаментозний кушингоїдний синдром.

Участь глюкокортикоїдів в жировому обміні опосередкована їх впливом на обмін вуглеводів. Надлишок кортизолу призводить до посилення глюконеогенезу – біохімічного процесу, зворотного гліколізу, внаслідок чого з амінокислот утворюється глюкоза. Крім дії на синтез і активність ферментів глюконеогенезу, кортизол активізує цей процес шляхом поліпшення постачання печінки амінокислотами, які утворюються за рахунок посилення протеїнкатаболічних ефектів. Разом з активацією глюконеогенезу, кортизол перешкоджає засвоєнню глюкози деякими тканинами, тим самим також підвищує глікемію, що викликає посилення секреції інсуліну, який забезпечує ліпогенез.

Гіперкортизолемія, яка розвивається унаслідок гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи і порушень метаболізму кортизолу, є важливою ланкою в багатообразних механізмах формування інсулінорезистентності [46]. Це відбувається в результаті посилення глюконеогенезу за рахунок збільшеного утворення і надходження в печінку його субстратів, а також через зниження транслокації транспортерів глюкози до поверхні м'язових клітин. Крім того, кортикостероїди зменшують судинорозширювальну здатність ендотелію, сприяючи зниженому надходженню глюкози в тканини.

На тлі гіперкортизолемії розвивається резистентність до лептину і відбувається активація нейропептиду Y, що призводить до підвищення споживання їжі і, відповідно, до наростання загальної жирової маси тіла. Таким чином, ендогенний гіперкортицизм слід розглядати як один з провідних патогенетичних чинників розвитку і прогресу ожиріння і зв'язаних з ним метаболічних порушень.

На ізольовані адипоцити глюкокортикоїди діють і як стимулятори ліполізу, причому їх сумарний ефект на ліпогенез і ліполіз різний в адипоцитах різної локалізації, які мають неоднаковий набір адренорецепторів. Так, жирова тканина верхньої половини тулуба, черевної стінки і вісцеральний жир є кортикозалежними. У цих ділянках під впливом над-

лишку кортизолу посилюється активність ліпопротеїдліпази, що збільшує утворення тригліцеридів, а з них – жирних кислот і гліцеролу. Останні, які в надлишку потрапляють в жирові клітини, є джерелом утворення нейтрального жиру, що призводить до гіпертрофії жирових клітин. Надмірна продукція кортизолу збільшує активність катехоламінів, які через β_2 -адренорецептори активізують ліполіз в кортизолонезалежних ділянках жирової тканини, зокрема, на сідницях і кінцівках. У результаті кількість жиру в цих ділянках зменшується, що приводить до того, що відмінною рисою ожиріння, яке спостерігається у більшості хворих з гіперкортицизмом, є своєрідний характер розподілу жиру. Тоді як на обличчі, шиї, грудях і животі, а також навколо абдомінальних нутрощів жир накопичується, кінцівки залишаються звичайного діаметру або навіть стоншуються. Яскраве тому підтвердження – абдомінальний тип ожиріння з перерозподілом жирової клітковини у вісцеральну ділянку у хворих з класичними варіантами ендогенного гіперкортицизму, якими є хвороба і синдром Іценка-Кушинга. Властиві даній категорії хворих зміни серцево-судинної системи, включно АГ, а також зниження толерантності до глюкози, дисліпідемія та інші обмінні порушення вельми схожі із спостережуваними у пацієнтів з метаболічним синдромом. Для багатьох дослідників це є підставою констатувати аналогію між механізмами розвитку метаболічного синдрому і синдромом Кушинга [46, 47]

Провідну роль у формуванні абдомінального ожиріння відіграє стан гіперактивності або гіперсенсibiliзації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі, який характеризується підвищеним утворенням кортиколиберину, порушенням імпульсної секреції АКТГ, посиленою реакцією у відповідь на різні види стимуляції і гіперпродукцією кортизолу [48]. Гіперкортизолемія і гіперінсулінемія сприяють накопиченню ліпідів переважно в адипоцитах абдомінальної жирової тканини, яка найбільш чутлива до гормональних впливів.

Додатковий вплив на топографію жирової тканини має зміна активності ліпопротеїдової ліпази [49]. Як наголошува-

лося, її стимуляція на капілярах жирових клітин верхньої половини тулуба, черевної стінки і вісцерального жиру спостерігається при хронічному надлишку кортизолу, що призводить до гіпертрофії адипоцитів. У жінок в менопаузі, порівняно з жінками дітородного віку, активність ліпопротеїдліпази у вісцеральній ділянці вища, ніж в стегновій, тоді як у чоловіків вона не залежить від віку.

Роль глюкокортикоїдів в розвитку абдомінального ожиріння при метаболічному синдромі підтверджена дослідженнями функціонального стану системи АКТГ-кортизол, проте при цьому отримані неоднозначні результати. Так, при проведенні проб на пригнічення кортизолу крові і 17 ОКС сечі дексаметазоном в дозі 2 мг (в умовах невисокої дексаметазонової проби) у 90% хворих з ожирінням, на відміну від пацієнтів з синдромом Кушинга, відмічені позитивні результати, що підтверджує нормальні функціональні взаємини в системі гіпофіз – кора надниркових залоз [50]. На думку Я.В. Благосклонной і співавт. [51], у осіб з андройдним типом ожиріння спостерігається зниження чутливості аденогіпофізу до переважного впливу кортизолу. Як підтвердження даного положення авторами відмічено, що вміст 17 ОКС в сечі у обстежених хворих підвищений, при цьому пригнічення їх екскреції на приймання малих доз дексаметазону не відбувається. Повідомлялося також, що у більшості хворих з ожирінням, особливо III-IV ступеня, збільшена швидкість секреції кортизолу, прискорений його метаболізм і підвищена екскреція з сечею 17 ОКС [52]. Проте при розрахунку на квадратний метр поверхні тіла екскреція 17 ОКС з сечею у більшості хворих з ожирінням залишається в межах норми.

У міру отримання нових даних про механізми регуляції тканинної активності кортизолу підвищується інтерес дослідників до оцінки взаємозв'язку між гіперкортизолемією і АГ. Так, базальна концентрація кортизолу в плазмі крові розглядається як елемент поточного ендокринного контролю АГ, що ґрунтується на результатах оцінки взаємозв'язку кортизолемії і показників добового моніторингу АТ [53].

Артеріальна гіпертензія може бути зумовлена не тільки надлишком глюкокортикоїдів, але і підвищенням до них тканинної чутливості. Дане положенням узгоджується з дослідженнями, які підтверджують участь в генезі гіперчутливості до кортизолу як порушень з боку рецепторного апарату, так і сповільненої інактивації гормону специфічним ферментом 11 β дегідрогеназою [54].

Припущення про підвищену функцію надниркових залоз у огрядних осіб було висловлене півстоліття тому [55]. Воно підтвержене тим, що у хворих з ожирінням часто виявляють стрії, гіпертензію, порушення функції статевих залоз та інші клінічні прояви гіперкортицизму, а також збільшена продукція і швидкість секреції кортизолу і його метаболітів [56, 57]. У цих дослідженнях звернуто увагу на те, що хворі з ожирінням, у яких в великій кількості секретуються кортикостероїдні гормони, мають деякі особливості в клінічній картині порівняно з огрядними особами, у яких функціональна активність кори надниркових залоз не змінена. У даної категорії хворих відмічені також і деякі особливості вуглеводного обміну, які визначаються за такими показниками, як активність дегідрогенази молочної кислоти, а також динаміка молочної і піровиноградної кислот в умовах проб з глюкозою і інсуліном.

Різноманіття різних точок зору на механізми підвищення функціональної активності кори надниркових залоз у хворих з ожирінням згруповані Д.Я. Шурыгиным.. і співавт. у чотири гіпотези [45].

Перша з них, запропонована Е.С. Arendt, С.Ж. Patte [55], основана на тому, що ожиріння, яка б не була його етіологія, є постійним механічним стресом. Останній, який є неспецифічною дією, що продовжується впродовж декількох років, може призвести до посилення продукції ендогенних адренкортикальних гормонів.

Виявлення позитивного кореляційного зв'язку ступеня ожиріння із швидкістю секреції кортизолу і величиною екскреції з сечею 17 ОКС у огрядних осіб покладена в основу другої гіпотези, відповідно до якої підвищення функціональної

активності кори надниркових залоз є результатом збільшення маси жирової тканини [56, 58].

Згідно з третьою гіпотезою, ожиріння є однією з ознак справжнього гіперкортицизму [59].

Четверта гіпотеза полягає в тому, що в генезі більшості форм ожиріння визначальним є порушення функцій гіпоталамуса і, насамперед, його вентромедіальних ядер, де здійснюється контроль за регуляцією апетиту. Проявом поширених гіпоталамічних порушень є підвищення функції кори надниркових залоз, з чим пов'язане поєднання ожиріння з гіпертензією, порушенням толерантності до вуглеводів і менструального циклу.

Разом з підвищеною функцією кори надниркових залоз, на яку при ожирінні вказували більшість дослідників, звернено увагу і на відсутність цих змін у деяких хворих даної категорії [60, 61].

Примітним є те, що автори [45], які систематизували літературні дані у вигляді вищевказаних гіпотез, зробили висновки про відсутність чітких уявлень про механізм і характер наднирковозалозних порушень у хворих з ожирінням. На їхню думку, «... це значною мірою визначається тією обставиною, що багато авторів розглядають ожиріння як гомогенну нозологічну одиницю, не підрозділяючи його на окремі клінічні форми, стан функціональної активності кори надниркових залоз при яких, мабуть, може бути різним».

Не можна не визнати того, що це положення, сформульоване чверть століття тому, зберігається й дотепер. Сучасні досягнення у вивченні патогенетичних механізмів розвитку ожиріння, основані на використанні новітніх технологій, безперечні. Проте у більшості досліджень, присвячених ожирінню і метаболічному синдрому, на наш погляд, не приділяється належної уваги їх диференціюванню на окремі форми за нозологічним принципом з врахуванням, зокрема, можливості існування різних варіантів ураження системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз.

Деякі дослідники розв'язують розвиток вісцерального ожиріння пов'язують з підвищенням активності ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД-1) [62]. Кортизол є кінцевим продуктом пучкової зони кори надниркових залоз, а менш активний метаболіт кортизолу – кортизон утворюється, переважно, в результаті зворотної конверсії кортизолу. Перетворення кортизолу на кортизон (окислення) здійснюється в тканинах, що містять рецептори до мінералокортикоїдів, а зворотна реакція (перетворення на активний гормон) – в тканинах, багатих на рецептори до глюкокортикоїдів [63]. Ізоформа 11 β -ГСД-1 (печінкова) – це фермент, що каталізує перетворення, які здійснюються в обох напрямках в тканинах, багатих на рецептори до глюкокортикоїдів, але велика активність стосується перетворення кортизону на кортизол [64]. Гіперекспресія 11 β -ГСД-1 у жирових стромальних клітинах сальника стимулює кортизол-індуковане диференціювання адипоцитів, що може приводити до вісцерального ожиріння [50]. Активність 11 β -ГСД-1 у жировій тканині у жінок вища, ніж у чоловіків і знижується в менопаузі. Чинниками, що підвищують активність цього ферменту, є ФНП- α , лептин, інтерлейкін- β , а такими, що знижують, – СТГ, ІФР-1, інгібітори протеаз.

Нові уявлення про механізми розвитку ендогенного гіперкортицизму пов'язані з сучасним розумінням ендокринної функції жирової тканини, що секретує біологічно активні речовини, однією з яких є лептин. Дослідження, направлені на вивчення впливу лептину на синтез наднирковозалозних стероїдів, дозволяють припустити, що цей гормон пригнічує секрецію глюкокортикоїдів, що відмічено, зокрема, при вивченні секреції кортизолу і кортикостерону в інкубованих клітинах пухлин кори надниркових залоз [65]. Спостережувані у хворих з мутаціями рецепторів до лептину ожиріння і наднирковозалозна недостатність наводять на припущення про зміну під впливом лептину функцій гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, перш за все, шляхом дії на кортикотропін-рилізінг-гормон [38].

4.3.3. Клінічні варіанти ендogenous гіперкортицизму

Поняття «ендогенний гіперкортицизм» є збірним, оскільки включає різні клінічні форми порушень функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи. Гіперпродукція наднирковозалозних стероїдів може бути обумовлена первинною патологією кори надниркових залоз або передньої частки гіпофіза, а також підвищеною секрецією кортиколиберину в гіпоталамусі [6, 9].

До АКТГ-залежної форми гіперкортицизму належать хвороба Іценка-Кушинга, обумовлена пухлиною або гіперплазією кортикотрофів аденогіпофізу, і АКТГ-ектопований синдром, пов'язаний з нерегульованою надмірною секрецією АКТГ або АКТГ-подібних субстанцій негіпофізарними злоякісними новоутвореннями.

АКТГ-незалежний синдром Іценка-Кушинга включає пухлини (доброякісну кортикостерому або злоякісну кортикобластому) і двосторонню (рідше односторонню) мікро- або макровузликову гіперплазію кори надниркових залоз.

Хвороба і синдром Іценка-Кушинга характеризуються схожою клінічною симптоматикою, розвиток якої обумовлений надмірною секрецією кортикостероїдів, і, в першу чергу, глюкокортикоїдів. Головними клінічними ознаками цих захворювань є центральне (тулубне) ожиріння, місяцеподібне обличчя з яскравим рум'янцем, рожево-червоні, багрові, багрово-синюшні стрії, акне і «нечистота» шкірних покривів, екхімози, надмірне обволосіння і інші прояви шкірного вірилізму, АГ, остеопороз, гіпотрофія м'язів кінцівок.

До типових скарг хворих, крім зміни зовнішнього вигляду, належать: м'язова слабкість, полідипсія і поліурія, болі в кістках, порушення менструального циклу у жінок і зниження потенції у чоловіків. У дітей і підлітків, разом з вищепереліченими ознаками, спостерігається затримка росту і статевого розвитку. До особливостей гіперкортицизму у дітей належать: рівномірний тип ожиріння, менша вираженість атрофії м'язів і остеопорозу. Останній є типовим клінічним про-

явом порушення білкового анаболізму у дорослих. Ступінь його вираженості може бути різним – від того, що виявляється лише рентгенографічно, до деформації тіл хребців і зменшення росту. Наслідком остеопорозу може бути нирковокам'яна хвороба.

Надлишок глюкокортикоїдів часто призводить до зниження толерантності до глюкози або стероїдного ЦД.

У частини хворих спостерігаються порушення психіки – депресивні стани або (рідше) ейфорія, а також емоційна нестійкість, дратівливість, іноді психози.

Тяжкість перебігу захворювання і його прогноз визначає ураження серцево-судинної системи, яке призводить до розвитку серцевої недостатності унаслідок дистрофії міокарда. Міокардіодистрофія при хворобі і синдромі Іценка-Кушинга розвивається через дію на міокард надлишку кортикостероїдів, з якими пов'язані виражені електролітні порушення, зокрема, гіпокаліємія і гіпернатріємія. Кортикостероїди сприяють також зв'язуванню іонів кальцію цитоплазматичними мембранами клітини через рецепторний апарат, який виконує регуляцію термінального етапу глюкокортикоїдної функції [66]. Надлишок кортикостероїдів викликає внутрішньоклітинне накопичення кальцію і підсилює дію катехоламінів, секреція яких при хворобі Іценка-Кушинга підвищена [67]. Ці електролітні порушення є причиною розвитку міокардіодистрофії і серцевої недостатності. Відбувається зниження не тільки скоротливої функції міокарда, але і погіршується його діастолічне розслаблення.

У патогенезі міокардіодистрофії при гіперкортицизмі мають значення порушення білкового обміну, що виникають унаслідок здатності глюкокортикоїдів стимулювати процеси катаболізму і пригнічувати анаболічні процеси. Гіпертрофію міокарда і розвиток його дистрофії викликає АГ, яка спостерігається у 80-90 % хворих і є одним з найбільш ранніх проявів захворювання. До гіпертензивного синдрому приводить порушення центральних механізмів регуляції судинного тону разом з гіперсекрецією мінералокортикоїдів, а також з вторин-

ним порушенням функції нирок. Причиною АГ може бути активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [68].

Підвищення тонуусу дрібних судин і розвиток АГ пов'язані з електролітними порушеннями, зокрема, із збільшенням вмісту натрію і зниженням калію в клітинах, а також з підвищенням чутливості судинної стінки до пресорної дії ендогенних катехоламінів. АГ приводить до гіпертрофії лівого шлуночка, зміни функції нирок, мікроциркуляторних порушень в різних органах і системах.

Виражена стабільна АГ, атерогенна гіперліпідемія, порушення секреції інсуліну і порушення вуглеводного обміну є чинниками розвитку атеросклерозу коронарних артерій. Проте численними спостереженнями доведено, що стенокардія і інфаркт міокарда при хворобі і синдромі Іценка-Кушинга зустрічаються рідко [69].

У розгорненій стадії захворювання клінічна картина хвороби і синдрому Іценка-Кушинга достатньо характерна, що дозволяє запідозрити захворювання без лабораторних досліджень. До показників, що підтверджують діагноз, належать: підвищення рівня кортизолу в сироватці крові, особливо ввечірньої; збільшення екскреції з сечею 17 ОКС, 17 КС; гіпернатріємія; гіпокаліємія і пов'язані з нею зміни на електрокардіограмі.

Визначення базального вмісту 17 ОКС і 17 КС в сечі має обмежене значення в діагностиці хвороби і синдрому Іценка-Кушинга, оскільки зміна екскреції вказаних сполучень може бути пов'язана з ожирінням, порушенням функціонального стану щитоподібної залози і обміну кортизолу в печінці. Ідеальним маркером секреції кортикостероїдів наднирковими залозами є вміст в сечі вільного кортизолу.

До АКТГ-залежної форми ендогенного гіперкортицизму належить АКТГ-ектопований синдром негіпофізарного походження. Даний синдром нерідко розвивається при пухлинах грудної клітки, підшлункової і щитоподібної залоз, феохромоцитомі, нефробластомі, рідше – при пухлинах іншої локалізації (шлунок, печінка, кишечник, шийка матки, яеч-

ка, яєчники, передміхурова залоза). Всі ці пухлини, експресуючи гени проопіомеланокортину, секретують ектопічний АКТГ, що приводить до гіперпродукції наднирковозалозних стероїдів.

При синдромі ектопованого АКТГ в більшості випадків на перший план виступають важкі метаболічні порушення, причому ожиріння і інші прояви гіперкортицизму не встигають повністю розвинути через короткий перебіг хвороби, викликані злоякісною пухлиною. Проте є спостереження так званого «хронічного синдрому ектопованого АКТГ», який характеризується повільним прогресуванням клінічних ознак і розвитком кушингоїдного симптомокомплексу [70].

Клінічні особливості **сімейного синдрому Кушинга**, пов'язаного з вузликовою гіперплазією кори надниркових залоз, описані нижче, в розділі «Спадкові і уроджені синдроми, що супроводжуються ожирінням». Тут же слід зазначити різноманітність клінічних форм даної патології. Так, виділяють первинну пігментну вузликову адренкортикальну дисплазію, що виявляється переважно клінічною картиною гіперкортицизму. **Синдром Карнея** представлений кушингоїдною симптоматикою у поєднанні з різними ендокринними порушеннями, а також з кардіальною патологією, плямистою пігментацією і іншими шкірними аномаліями. Вузликова гіперплазія кори надниркових залоз і пов'язана з нею клінічна картина ендогенного гіперкортицизму можуть також розвиватися в рамках першого типу синдрому множинних ендокринних неоплазій (МЕН-1) за рахунок формування кортикотропіноми.

Діагностика ендогенного гіперкортицизму включає встановлення локалізації основного патологічного процесу, для чого використовуються методи топічної діагностики (комп'ютерної або магніто-резонансної томографії гіпофіза і надниркових залоз, УЗД надниркових залоз, сцинтиграфія надниркових залоз з йод-холестеролом) і функціональні тести. Останні включають різні варіанти проби з дексаметазоном, тести з кортикотропіном і метопіроном.

Вказані захворювання відносяться до органічної патології гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, яка за частотою зустрічальності значно поступається функціональним варіантам ендогенного гіперкортицизму. Так, підвищеною продукцією глюкокортикоїдів супроводжується практично будь-яка **стресова ситуація**, що є нормальною фізіологічною реакцією. На рівень кортизолу впливає не тільки реальний стрес, але і спогади про перенесений і очікування майбутнього стресу, а також настрої [71]. За підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі слідує пригнічення продукції гонадотропінів і гормону росту, що веде до розвитку інсулінорезистентності, дисліпідемії, накопичення вісцерального жиру і інших компонентів метаболічного синдрому. Активація симпатичної нервової системи, що розвивається при цьому, приводить до підвищення рівня катехоламінів і АГ. Можна провести паралелі між гормонально-метаболічними порушеннями, спостережуваними при стресовому розладі, хворобі Іценка-Кушинга і метаболічному синдромі. Крім того, стрес сприяє підвищенню концентрації нейропептиду Y, що підсилює споживання їжі («заїдання стресу»).

Депресія і тривога супроводжуються такими ж порушеннями, як і тривалий стрес. Ці стани можуть бути обумовлені різними причинами (травми, операції, хронічні захворювання з важким перебігом і т. д), провокуються психоемоційним і економічними проблемами, вживанням алкоголю і курінням. Остаточне формування затяжної стресової реакції з подальшим розвитком метаболічного синдрому залежить від типу особи, освіти, соціальних умов і інших чинників. Психопатологи трактують ожиріння як несвідомо сформований пацієнтом захист від психотравмуючої ситуації («панцир», «стіна з жиру») [72].

Псевдокушингоїдний синдром розвивається у деяких осіб, що зловживають алкоголем. При цьому відзначають загальну слабкість, округле обличчя, абдомінальний тип ожиріння, стрії, збільшення рівня кортизолу в крові і екскреції його з

сечею. Розвиваються алкалоз, гіпокаліємія, порушення вуглеводного обміну і інші метаболічні зрушення, властиві синдрому Кушинга. Розвиток гіперкортицизму при хронічному алкоголізмі пов'язаний з порушенням функціонального стану печінки і метаболізму гормонів [73]. Не можна також виключити той факт, що метаболіти алкоголю можуть змінювати концентрації біогенних амінів мозку, що беруть участь в регуляції секреції АКТГ. Підвищення вільного, біологічно активного кортизолу є наслідком зниження продукції в печінці кортизол-зв'язувального глобуліну (транскортину).

Функціональний гіперкортицизм нерідко розвивається **при вагітності**. За рахунок збільшення продукції транскортину, що зв'язує глюкокортикоїди, у більшості вагітних клінічні прояви гіперкортицизму відсутні. Проте стерті його симптоми, які, як правило, регресують самостійно, іноді спостерігаються і після пологів.

Синтез глюкокортикоїдів знаходиться під контролем не тільки АКТГ, але і вазопресину, шлункового інгібіторного поліпептиду, хоріонічного гонадотропіну, ЛГ, з надмірною продукцією яких зв'язують розвиток окремих випадків ендогенного гіперкортицизму. Описаний синдром Кушинга як наслідок ектопії рецепторів шлункового інгібіторного поліпептиду в наднирковій залозі [74], для терапії якого застосовувався октреотид.

Ектопована експресія в кору надниркових залоз β -адренергічних рецепторів, що модулюють секрецію кортизолу і альдостерону, також супроводжується клінічною кушингоїдною симптоматикою [75]. При цьому терапевтичний ефект досягається з допомогою β -адреноблокаторів.

Одиничними повідомленнями представлений **гіперкортицизм, обумовлений збільшенням в тканинах кількості глюкокортикоїдних рецепторів**, хоча механізми, які регулюють цей процес, залишаються невідомими. Так, в 1992 році була описана 10-річна дівчинка з типовою клінічною картиною синдрому Кушинга (центральною ожирінням, матронізмом, яскравими стріями), але за відсутності затримки росту і ознак

ламкості судин [76]. При обстеженні хворої відмічені нормальні показники вмісту кортизолу в сироватці крові і екскреції його з сечею, а також інтактний добовий ритм кортизолу. При цьому виявлено значне збільшення глюкокортикоїдних рецепторів в лімфоцитах при нормальній зв'язуючій афінності до дексаметазону.

Останніми роками виділена своєрідна форма ендogenous гіперкортицизму, названа **периферичним синдромом Кушинга або синдромом Кушинга сальника**, патогенез якої повністю не розкритий [62]. Передбачається, що в жирових стромальних клітинах сальника за рахунок експресії ферменту 11 β -ГСД-1 відбувається посилене перетворення кортизолу на кортизол. Останній, що секретується локально і є активнішим, ніж кортизон, глюкокортикоїдом, індукує диференціювання адипоцитів сальника, що приводить до вісцерального ожиріння без інших ознак гіперкортицизму.

Серед осіб підліткового і юнацького віку найбільш поширеною патологією, що супроводжується ожирінням і іншими проявами ендogenous гіперкортицизму, є пубертатно-юнацький диспітуїтаризм (ПЮД) [77, 78, 79, 80]. Описи ПЮД, що вперше з'явилися ще в 20-30 роках минулого сторіччя, підкреслюють його схожість з класичними формами ендogenous гіперкортицизму, що підтверджують такі його назви, як «рудиментарний синдром Іценка-Кушинга», «пара-Кушинг», «функціональний синдром Кушинга», «кушингоїд», «юнацький гіперкортицизм», «реактивний гіперкортицизм», «ожиріння з рожевими стріями», «пубертатний базофілізм».

Захворювання зазвичай дебютує в препубертатному або ранньому пубертатному періоді на тлі статевого дозрівання, що починається. Його частота останніми роками наростає. Загальновизнано, що хлопчики хворіють частіше, ніж дівчатка, проте найширше вивчаються різні аспекти репродуктивних порушень, властивих даній патології в осіб жіночої статі. ПЮД у вітчизняній літературі описується як самостійна нозологічна форма, патогенетично пов'язана з ураженням проміжного мозку і гіпоталамо-гіпофізарно-ен-

докринною дизрегуляцією. В більшості випадків безпосередню причину розвитку ПЮД встановити не вдається, проте серед чинників, що обумовлюють нейроендокринну перебудову в пубертатний період, можна виділити тісно зв'язані між собою генетичні і середовищні [81, 82]. Неприятливу спадковість за такими захворюваннями, як ГХ, ЦД, а також ожиріння, відзначають приблизно у половини хворих з вказаною патологією [82, 83].

Існує думка, що структурне диференціювання гіпоталамуса і аденогіпофіза плода можуть порушувати соматичні захворювання матери під час вагітності, акушерська патологія, контакт вагітної з професійними шкідливостями [82, 84]. До чинників, що відіграють важливу роль в розвитку ПЮД, відносять часті ангіни, хронічний тонзиліт, вірусні захворювання, часті дитячі інфекції, черепно-мозкові травми, психічні перевантаження [78, 81,82].

У генезі ПЮД основну роль відіграє ураження лімбіко-ретиккулярного комплексу, який разом з гіпофізом здійснює регуляцію різних ментальних, вегетативних і обмінно-ендокринних функцій [85]. В період функціональної перебудови відбувається зрив цієї системи, що реалізовується різними вегетативними і ендокринно-обмінними порушеннями. До вегетативних порушень належать емоційна нестійкість, головний біль, нерідко спрага і посилений апетит, АГ, тахікардія, гіпергідроз, шлунково-кишковий дискомфорт.

На думку більшості дослідників, в основі ендокринно-обмінних порушень, властивих ПЮД, лежить гіперпродукція КРГ в гіпоталамусі, АКТГ – в аденогіпофізі і кортикостероїдів – в корі надниркових залоз, що супроводжується розвитком інсулінорезистентності і гіперінсулінемії. Для ПЮД характерна соматотропна гіперфункція аденогіпофіза, пов'язана з підвищенням продукції в гіпоталамусі соматоліберину. У хворих з цією патологією порушується функція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, при цьому у дівчаток підвищується вироблення люліберину в аркуатному ядрі гіпоталамуса і ЛГ – в аденогіпофізі. Під дією гіперсекреції ЛГ в

яєчниках розвивається кістозна атрезія фолікулів з порушенням стероїдогенезу і посиленням синтезу андрогенів. Розвивається гіперандрогенія і відносна гіперестрогенія, знижується секреція гестагенів. У хлопчиків наслідком зміни продукції гонадоліберину в гіпоталамусі і ЛГ – в гіпофізі є порушення статевого дозрівання, формування гіперестрогенії при варіабельному вмісті в крові тестостерону.

Для ПЮД характерна також дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи з порушенням продукції тироліберину, ТТГ і тиреоїдних гормонів. Унаслідок порушення синтезу дофаміну в головному мозку і часткового зняття пролактостатичного впливу підгорб'я на аденогіпофіз, у хворих з ПЮД розвивається гіперпролактинемія, що може служити причиною гінекомастії у хлопчиків і гіперандрогенії наднирковозалозного походження у дівчаток.

Таким чином, гормональні порушення у хворих з ПЮД вельми різноманітні, що обумовлює великий поліморфізм клінічних проявів цього захворювання. Особливістю даної патології є посилення росту в 11-13 років, що виявляється високорослістю. Надмірна вага в більшості випадків розвивається з дитинства, ожиріння може бути андроїдним, гіноїдним, але частіше змішаним, з рівномірним розподілом жирової тканини. Шкіра мармурово-ціанотична, часто виявляються вульгарні вугри і жирна себорея, у дівчат – гірсутизм. На животі, молочних залозах, плечах, сідницях виявляються смуги розтягування від блідо-рожевого до багрово-ціанотичного кольору, які можуть бути розташовані не поздовжньо, а поперечно. Характерною особливістю стрий при описуваному синдромі є їх знебарвлення при зниженні маси тіла. Атрофії шкіри, властиві хворобі і синдрому Іценка-Кушинга, не спостерігається. На шкірі можуть виявлятися ліпоми, бородавки, вітиліго, кондиломи, а в ділянці сідниць і плечей – «пухирці» (шорстка шкіра).

За спостереженнями Т.З. Кадуриной, руки хворих ніжні, м'які, з гіпермобільністю суглобів, що нагадують кисті при сполучнотканинній дисплазії [86].

Для ПЮД характерні порушення вуглеводного обміну, пов'язані з інсулінорезистентністю. Проба на толерантність до глюкози може бути патологічною більш ніж у половини підлітків, а приблизно у кожного п'ятого-шостого з них виявляється прихований ЦД [77]. Зовні підлітки еутиреоїдні, але функція щитоподібної залози може знижуватися з появою клінічних ознак гіпотиреозу (мерзлякуватості, сонливості, сухості шкіри, запорів). АГ може мати транзиторний характер, але нерідко є постійною, іноді спостерігаються гіпертонічні кризи. До типових проявів ПЮД належать також внутрішньочерепа гіпертензія і супутня їй симптоматика.

Статевий розвиток підлітків може бути прискореним, нормальним, рідше сповільненим. У хлопців, за даними Ю.И. Строева і Л.П. Чурилова [77], «...часто наблюдаются псевдо-евнухоидные черты телосложения с широким тазом, хирувимоподобность или матронизм. Характерно отложение жира по женскому типу. Феминизация юношей связана с дисметаболизмом андрогенов. Гинекомастия чаще ложная, без железистой ткани. У юношей наблюдается гиперсексуальность, они склонны к ранней половой жизни. Для девушек это не характерно».

У спробі систематизації великої різноманітності клінічних проявів ПЮД деякими дослідниками пропонується диференціювання цієї патології на окремі варіанти за принципом переважної вираженості тих або інших симптомів. Так, О.О. Хижняк виділяє 4 клінічних варіанти гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопчиків: 1) типовий з максимальним проявом всіх клінічних симптомів; 2) з провідним симптомом ожиріння; 3) з провідним симптомом АГ; 4) стерту форму [80].

И.В. Терещенко вважає за доцільне розділення ПЮД у дівчат таким чином: 1) з переважанням ожиріння; 2) з переважанням гіперкортицизму; 3) з переважанням нейроциркуляторних розладів; 4) з переважанням гермінативних порушень; 5) змішаний варіант [78, 82].

На думку Ю.И. Строева і Л.П. Чуриловой, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду може бути поділений за перебігом на легкий, середньотяжкий і важкий, що визначається не стільки ступенем тяжкості ожиріння, скільки тяжкістю ендокринних і серцево-судинних розладів [77].

Як відзначалося, клінічна симптоматика у хворих з ПЮД (ожиріння з рожевими стріями, АГ, порушення вуглеводного обміну) має певну схожість з хворобою і синдромом Іценка-Кушинга. Для диференціювання цих варіантів гіперкортицизму береться до уваги, що перебіг ПЮД більш доброякісний у зв'язку з тим, що зміни в гіпоталамо-гіпофізарному нейроендокринному апараті мають функціональний характер. До диференціально-діагностичних особливостей ПЮД віднесені також прискорення росту і статевого дозрівання підлітків, оборотність і інші якісні показники стрій, відсутність остеопорозу і атрофії скелетної мускулатури, а також позитивні результати функціональних проб, що свідчать про збереження функціональних взаємовідношень у системі гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз.

Посилений синтез глюкокортикоїдів і їх прискорену утилізацію І.В. Терещенко відносить до типових проявів ПЮД, проте автор спростовує думку про те, що гіперкортицизм є провідною ланкою його патогенезу [78]. Відмічено також, що клінічна схожість ПЮД і хвороби Іценка-Кушинга має лише формальний характер. На основі комплексного вивчення системи гіпоталамус-гіпофіз-периферичні ендокринні залози автором показано, що, крім гіперсекреції глюкокортикоїдів, при цій патології мають місце підвищений синтез СТГ, гіперінсулінізм, гіперпролактинемія і гіперальдостеронізм.

Звертає на себе увагу суперечність даних, що стосуються характеру гормональних порушень у хворих з ПЮД, що особливо чітко виявляється в оцінці показників функціонального стану системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз. Відмічені, зокрема, підвищені рівні АКТГ крові при нормальних рівнях кортизолу, а також збільшений вміст в крові як АКТГ, так і кортизолу [87].

За даними О.О. Хижняк [80], у хлопчиків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду провідні гормональні порушення обумовлені активацією тропних функцій гіпофіза. Проте звернена увага на те, що у даної категорії хворих не завжди зберігаються фізіологічні оборотні зв'язки, а рівні гормонів, особливо наднирковозалозних, не відповідають ступеню активації гіпофізарних гормонів. Відмічено, зокрема, що гіперкортизолемія реєструється лише у третини хворих, тоді як рівень наднирковозалозних андрогенів в більшості випадків у декілька разів перевищує вікові нормативи. При цьому показники естрадіолу і пролактину протягом всього періоду статевого дозрівання зберігають свої нормальні значення.

Клінічні особливості ПЮД, що широко вивчаються, у дівчат в даний час розглядаються в рамках синдрому полікістозних яєчників і метаболічного синдрому. Відзначають різні симптоми гіперандрогенії (гірсутизм і інші прояви шкірного вірилізму), порушення менструальної функції і фертильності, а також метаболічні розлади, пов'язані з інсулінорезистентністю. Функціональна гіперандрогенія, як вважає Д.Е. Шилин, на фоні пубертату формується значно частіше, ніж після його завершення (2/3 і 1/3 випадків відповідно) [88]. Актуальність проблеми гіперандрогенії у дівчат автором сформульована таким чином: «...несмотря на очевидные успехи последних лет в изучении проблемы, она далеко не исчерпана: в начале болезни известные диагностические критерии ненадежны, врачебная тактика в связи с этим – пассивно выжидательная, достоверные факторы риска не разработаны, прогноз не уточнен, а первичная профилактика синдрома гиперандрогении и сцеплены с ним репродуктивных потерь пока нереальна».

Новим підходом до вивчення проблеми гіперандрогенії стало визнання того, що першим і найранішим симптомом гіперандрогенії, що виявляється згодом ановуляторною дисфункцією яєчників, є ізольоване пубархе [89]. Цим поняттям позначається початок пубертату у дівчаток не з естрогензалежного збільшення молочних залоз (телархе), а з андроген-обумовленого статевого обволосіння (пубархе).

Особливий інтерес представляють сучасні дослідження, що встановлюють взаємозв'язок ізольованого пубархе як прояви гіперандрогенії з маркерами обмінних порушень, які у дорослих пацієнтів об'єднуються в поняття «метаболічний синдром». Як відзначалося вище, два паралельно поточних патологічних процеси, тобто гіперандрогенія і гіперінсулінізм, зв'язані в єдиний патогенетичний вузол загальною ензимною аномалією, яка визначає надмірне фосфорилювання серину як в стероїдогенних ферментах, так і в субстратах β -субодиниці інсулінового рецептора [90]. Спільність характеру ендокринно-обмінних порушень і клінічних проявів ПЮД з рядом синдромів, що описуються у дорослих пацієнтів, дозволяє вважати їх еквівалентами єдиного патогенетичного процесу. Так, ожиріння і інші схожі з ПЮД порушення в осіб із завершеним статевим дозріванням прийнято розглядати як прояви гіпоталамічного синдрому. Для його позначення, судячи з численних літературних повідомлень, використовуються такі терміни, як «нейроендокринний гіпоталамічний синдром», «гіпоталамічний синдром з обмінно-ендокринними порушеннями», «нейро-обмінно-ендокринний синдром», «нейроендокринна форма ожиріння» та ін. У гінекологічній ендокринології загальноприйняте виділення післяродового нейроендокринного синдрому або нейрообмінного ендокринного синдрому, не пов'язаного з вагітністю [91]. При цьому, у разі виявлення у хворих змін яєчників, відповідних полікістозу, діагностується діенцефальна (центральна) форма синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Враховуючи термінологічну незгодженість і диференціально-діагностичні розбіжності, що стосуються вказаних нозологічних форм патології, слід виділити два аспекти даної проблеми. По-перше, в етіології ПЮД і його еквівалентів у дорослих виділяють одні і ті ж провокуючі моменти, роль яких виконує як певний онтогенетичний період, так і різні несприятливі чинники середовища. При цьому важливе, а, можливо, навіть вирішальне значення у формуванні захворювання має спадково обумовлена нестійкість лімбіко-ретикулярно-

го комплексу. По-друге, незалежно від віку, статевої приналежності, зв'язку (або відсутності такого) з вагітністю і пологам, наявності або відсутності ПКЯ, всі варіанти гіпоталамічного синдрому супроводжуються вираженими ендокринно-обмінними порушеннями, що дозволяє розглядати їх в рамках метаболічного синдрому. Останній може бути як маніфестним (СПКЯ в даний час розглядається як варіант метаболічного синдрому), так і потенційно можливим.

Дане положення, на наш погляд, чітко сформульоване Ю.И. Строевым і співавт.: «... На основании собственных данных и сопоставления известных сведений о патогенезе этих расстройств мы предлагаем гипотезу о том, что гипоталамический синдром пубертатного периода (ожирение с розовыми стриями) представляет собой своего рода предболезнь или пубертатный дебют синдрома Камю и синдрома Лесного-Штейна-Левенталя, имеющих, по-видимому, общую с ним генетическую основу. В будущем вполне возможно появление прямых свидетельств, позволяющих сблизить или объединить эти нозологические формы» [92].

Надмірна маса тіла і АГ є типовими ознаками гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (ГСПП), а також розглядаються як критерії метаболічного синдрому у дорослих. Відомо також, що до чинників ризику судинної патології відносяться гіперінсулінемія і порушення вуглеводного обміну, а також гіперхолестеринемія і дисліпідемія, тобто ті метаболічні порушення, які, за даними багатьох досліджень, властиві хворим з ГСПП [80, 93]. З урахуванням цих положень, ГСПП можна розглядати як чинник ризику метаболічного синдрому у дорослих, що вимагає серйозного ставлення до даної проблеми.

Порівняльний аналіз метаболічних порушень у хворих з ГСПП і підлітками з аліментарно-конституціональним ожирінням свідчить на користь того, що провідну роль в їх формуванні відіграють зміни гормонального гомеостазу. Так, за даними Ю.И. Строева і співавт., при ГСПП значно частіше, ніж в порівнюваній групі, спостерігаються порушення вуглеводного обміну за діабетичним типом, а також вищі рівні базальної і

стимулювальної інсулінемії [92]. Звернена також увага на те, що при обох формах юнацького ожиріння серед хворих з АГ порушення вуглеводного обміну виявляються частіше, ніж серед осіб з граничними рівнями АТ. При цьому виявлений позитивний кореляційний зв'язок між показниками САТ і ДАТ з рівнями інсулінемії, причому цей зв'язок при ГСПП виявився тіснішим, ніж при аліментарно-конституціональному ожирінні. На підставі отриманих даних зроблений висновок, що вищі рівні АТ при ГСПП обумовлені значно підвищеною функціональною активністю гіпофізарно-наднирковозалозної і РАС, більш вираженим гіперінсулінізмом. Патогенетичний зв'язок АГ з підвищеним рівнем АКТГ і альдостерону у даної категорії хворих підтверджують і інші дослідники [94].

В.П. Медведев і співавт. вказують на симптоматичний характер граничного підвищення АТ у хворих з ГСПП, в генезі якого провідну роль відіграє вікова нейроендокринна перебудова, зокрема, підвищення симпатичного впливу на кровообіг [95].

У хлопців з ГСПП і аліментарно-конституціональним ожирінням достовірних відмінностей в частоті зустрічальності різних варіантів дисліпопротеїдемій не виявлено. Проте встановлено, що при ГСПП, на відміну від групи порівняння, є позитивний кореляційний зв'язок величин систолічного і діастолічного тиску з рівнями тригліцеридів і ЛПДНЩ крові [96]. Як характерні для хворих з ГСПП ознаки визначені гіперхолестеринемія, гіпоальфахолестеринемія, високий коефіцієнт атерогенності, висока концентрація атерогенних ЛПНЩ і ЛПДНЩ в крові. За висновком автора, причинами атерогенних порушень ліпідного обміну при ГСПП є гіперкортизолізм і гіперінсулінізм, а підлітки з ГСПП і ожирінням є групою підвищеного ризику із розвитку атеросклерозу і ІХС. Даний висновок цілком узгоджується з думкою про те, що «...у подростков с ГСПП более глубокие нарушения в регулирующей артериально давление нейрогуморальной системе детерминируют в свою очередь более выраженные функциональные расстройства в системе сердечно-сосудистой» [92].

С.Т. Зубковой і співавт., за наслідками обстеження 77 хворих з гіпоталамічним синдромом, встановили, що вираженість АГ залежить від величини ІМТ [97]. Відмічено також, що розвиток АГ супроводжується ремоделюванням міокарда, порушенням ендотеліальної функції судин. Продемонстрований зв'язок між серцево-судинними змінами і підвищенням концентрації в крові вазопресорних гормонів, кортизолу, а також електролітними порушеннями.

Хворі з гіперкортицизмом потребують патогенетично обгрунтованого лікування і симптоматичної терапії. При хворобі Іценка-Кушинга методами вибору є трансфеноїдалне видалення мікроаденоми гіпофіза і променева терапія, яку можна поєднувати з адреналектомією. Певне місце в лікуванні захворювання відводиться медикаментозній терапії, направленої на пригнічення продукції АКТГ (бромокриптин, ципрогептадин і ін.) і інгібування наднирковозалозного стероїдогенезу (хлодитан, кетоконазол, метопірон, аміноглютетимід та ін.). Симптоматичне лікування включає застосування антигіпертензивних, цукрознижувальних препаратів, а також засобів, що зменшують прояви остеопорозу.

Основним методом лікування хворих з синдромом Іценка-Кушинга і вираженими формами гіперкортицизму, пов'язаними з вузликовою гіперплазією кори надниркових залоз, є адреналектомія, при торпідному перебігу захворювання призначаються інгібітори наднирковозалозного стероїдогенезу.

Хворим з функціональним гіперкортицизмом показана комплексна терапія, направлена як на пригнічення синтезу кортизолу, так і забезпечення дегідратаційного і гіпотензивного ефектів, а також нормалізацію метаболічних порушень.

4.3.4. Медикаментозний гіперкортицизм

Широке використання глюкокортикоїдних препаратів для лікування різних захворювань пов'язане з їх різноманітними ефектами, що значно відрізняються від фізіологічної дії кортизолу. Основними з них є гальмування запалення і імуні-

супресія, що визначає великий спектр неендокринних захворювань як свідчень для глюкокортикоїдної терапії (алергічні захворювання, ревматизм, хвороби крові, бронхолегеневої системи і ін.). Лікування глюкокортикоїдами неендокринних захворювань неспецифічне, не є етіологічним і вимагає доз препаратів, що набагато перевищують фізіологічну потребу в них організму. Типовим побічним ефектом фармакодинамічної системної терапії вказаними препаратами є розвиток екзогенного гіперкортицизму. При цьому надбавка маси тіла супроводжується формуванням кушингоїдного симпатокмплексу з переважним ожирінням тулуба, місяцеподібним обличчям, появою рожево-червоних смуг розтягування, гірсутизму, вугрового висипу, атрофічних змін шкіри, судинно-геморагічного діатезу, АГ, остеопорозу, набряків. Характерні м'язова слабкість, порушення сексуальної функції, менструацій, у дітей сповільнюється зріст. Додаткове обстеження виявляє затримку натрію, негативний баланс калію і кальцію, гіперліпопротеїдемію, порушення толерантності до глюкози або ЦД.

Розвиток вказаних побічних ефектів кортикостероїдних препаратів може бути пов'язаний з тим, що при їх призначенні не завжди враховуються такі чинники, як тривалість дії (що визначає добову терапевтичну дозу), порогова доза для розвитку синдрому Кушинга, діабетогенність [98, 99, 100]. Ці дані, що належать до препаратів, які приймаються всередину, а також їх порівняльна характеристика представлені в таблицях 4.1.

До представлених в таблицях даних слід додати, що в лікуванні поширених ревматичних хвороб багато дослідників віддають перевагу використанню метилпреднізолону, оскільки вважають його «стероїдом, що рідко викликає побічні ефекти» [99, 100].

При поєднаному призначенні глюкокортикостероїдів з іншими лікарськими засобами слід враховувати можливий вплив останніх на формування надмірної маси тіла шляхом підвищення апетиту і активізації ліпосинтезу. Крім інсуліну,

Порівняльна характеристика глюкокортикоїдів (В.Г. Кукес, 1999) [99]
а)

Фармакологічні ефекти	Гідрокортизон	Кортизон	Преднізолон	Метипреднізолон (метипред)	Дексаметазон
Протизапальна активність	1	0,8	4	5	30
Супресія секретії АКП	1	1	4	4	35
Діабетогенність	1	0,8	4	4	6
Добова доза в мг, що викликає синдром Кушинга	30	30	10	8	2
Затримка іонів натрію	++	++	+	-	-

б)

Препарат	Терапевтична ефективність	ГК-активність	МК-активність	Пригнічення функції гіпофіза	T _{1/2} , хв	T _{1/2} , год	Доза, мг
ГКС короткої дії							
Кортизон	1	1	1	1	40	4-6	25
Гідрокортизон	1,25	1,25	1,25	1,25	80	8-12	20
ГКС середньої тривалості дії							
Преднізолон	4	4	0,005	-	200		5
Метипред	5	5	0	-	200	12-36	4
Триамцинолон	5	5	0	-	200		4
ГКС тривалої дії							
Дексаметазон	20	20	0	-	300	36-72	0,75
Бетаметазон	20	20	0	-	300		0,75

до таких препаратів належать фенотіазиди, ципрогептадин, антидепресанти.

Нижчевикладене клінічне спостереження демонструє те, що особлива небезпека розвитку медикаментозного гіперкортицизму є у осіб із спадковою схильністю до ендogenous гіперкортицизму. Мова йде про вузликову гіперплазію кори надниркових залоз, для маніфестації якої приймання глюкокортикоїдів може стати провокуючим чинником.

Хворий К., 21 рік, госпіталізований в клініку Інституту проблем ендокринної патології з попереднім діагнозом «ятрогенний гіперкортицизм». Вважає себе хворим протягом року, коли на тлі приймання дексаметазону (8 мг в/в протягом 1 місяця, потім 2 мг на день протягом 3 місяців), призначеного з приводу алергічного стану (кропив'янка), підвищився АТ, з'явилися яскраві стрії на животі, гіперемія обличчя, збільшення маси тіла (за рік набрав 30 кг).

Об'єктивний статус: статевий розвиток відповідає віку, андроїдний тип ожиріння (маса тіла 107 кг при зрості 181 см). Множинні яскраво-червоні смуги розтягнення, ширина яких перевищує 2 см, на грудях, животі, стегнах.

Звертає увагу наявність у хворого множинних стигм дизембріогенезу: пігментних плям на шкірі, телеангієтазій, високого піднебіння, плоскостопості, гіпермобільності суглобів та ін. АТ – 140/90–180/100 мм рт.ст. Щитоподібна залоза дифузно збільшена до розмірів зоба I ст., еутиреоз.

Клінічні аналізи крові і сечі, глікемія натще і тест толерантності до глюкози, а також холестерин, тригліцериди, показники коагулограми – в межах норми. Рівні кортизолу крові зранку 463 нмоль/л (при нормі – 138-635), ввечері (о 23 годині) – 440 нмоль/л. Пролактин крові 457 мМЕ/л (35-540); Т3 – 1,7 нмоль/л (1,0-3,0); Т4 – 98 нмоль/л (50-160); ТТГ – 8,98 мМЕ/л (0,4-4,3).

За даними комп'ютерної томографії не можна виключити дифузно-вузлову гіперплазію лівої надниркової залози.

Таким чином, у хворого К. має місце маніфестація ендogenous гіперкортицизму на тлі лікування дексаметазоном, при-

чому його прогрес спостерігається впродовж 9 місяців після відміни препарату. Найявністю у хворого дизрафічного статусу свідчить про спадкову схильність до захворювання, мабуть, вузликової гіперплазії кори надниркових залоз. Можна припускати, що приховані прояви ендogenous гіперкортицизму спостерігалися у хворого з дитинства, оскільки, із слів матері, він був гладкою дитиною, з підліткового віку спостерігалася транзиторна АГ.

4.4. Дисфункція жіночих статевих залоз

4.4.1. Короткий нарис фізіології

Статеві залози жінок (яєчники) виконують дві функції, тісно пов'язані між собою: репродуктивну і гормональну. Яєчники є місцем утворення жіночих статевих стероїдів, відповідальних за розвиток вторинних статевих ознак, ріст і дозрівання жіночих статевих органів, а також необхідні для овуляції, підготовки ендометрія до сприйняття заплідненої яйцеклітини і підтримки вагітності. Ці гормони стимулюють ріст і дозрівання скелета, забезпечують розвиток підшкірної жирової клітковини, характерної для жіночого організму, а також ряд метаболічних процесів. Разом з жіночими статевими гормонами, в яєчниках відбувається утворення незначної кількості андрогенів.

Репродуктивний період жінки, на думку багатьох дослідників, обмежений віком 45 років, будучи запрограмованою генетично закладеною в яєчниках кількістю фолікулів.

Відмінною рисою функціонування яєчників в репродуктивному періоді є ритмічність, що забезпечує оптимальні умови для розмноження: готовність жіночого організму до статевого акту і запліднення яйцеклітини, а також її подальшого розвитку. У фолікулярну фазу відбувається ріст і дозрівання основної морфофункціональної одиниці яєчників – фолікула, який є основним джерелом естрогенів. Розрив фолікула і

вихід яйцеклітини зумовлюють перехід до наступної фази оваріального циклу – лютеїнової (фази жовтого тіла). Клітини жовтого тіла продукують головним чином прогестини і деяку кількість естрогенів. В кінці лютеїнової фази спостерігається відторгнення слизової матки, що супроводжується кровотечею (менструацією).

За хімічною будовою і біологічною дією жіночі статеві гормони поділяють на дві групи: естрогени і гестагени (прогестини). Основним представником перших є естрадіол, а других – прогестерон. До групи естрогенів належать також естрон і естриол.

Початковою сполукою при біосинтезі статевих стероїдів є холестерин, який надходить з їжі. Перші етапи біосинтезу естрогену проходять аналогічно синтезу андрогенів і кортикостероїдів.

Статеві гормони в сироватці крові знаходяться у вільному і пов'язаному з білками стані, при цьому лише їх вільна фракція є біологічно активною. Тестостерон-естрадіол-зв'язувальний глобулін (ТЕЗГ) синтезується в печінці. Його концентрація в крові збільшується під впливом естрогенів і тиреоїдних гормонів, а зменшується – при надлишку андрогенів, глюкокортикоїдів і гормону росту, а також при гіпотиреозі і ожирінні.

Репродуктивна система людини включає чотири елементи: центральну нервову систему, гіпофіз, гонади, а також органи і периферичні тканини, на які впливають статеві гормони. Участь центральної нервової системи в репродуктивній функції здійснюється через гіпоталамус, де синтезується гонадоліберин або гонадотропін-релізинг-гормон (ГНРГ). Гонадотропінрелізинг-гормон стимулює виділення з гіпофіза гонадотропінів (ЛГ і ФСГ), які, у свою чергу, стимулюють утворення статевих стероїдів і гамет яєчниками.

Секреція ГНРГ контролюється безліччю нервових і гуморальних сигналів, які інтегруються гіпоталамусом. Естрадіол, тестостерон і дегідротестостерон пригнічують секрецію ГНРГ за принципом негативного зворотного зв'язку. Норад-

реналін стимулює, а дофамін і ендорфіни пригнічують секрецію ГНРГ.

Важливу особливість жіночого організму визначає здатність самої жирової тканини до метаболізму і синтезу статевих стероїдів. У жировій клітковині здійснюється ароматазна реакція з перетворенням тестостерону і естрону в естрадіол, а також перетворення андростендіону в естрон. Сульфат дегідроепіандростерону наднирковозалозного походження також може перетворюватися в активні статеві стероїди, якими є дегідротестостерон і естрадіол.

Продукований адипоцитами естрогени і андрогени мають авто- і паракринні ефекти. Вони опосередковуються через специфічні рецептори, які широко представлені у всіх відділах жирової клітковини. Щільність і рівень експресії рецепторів мають статеві і регіонарні особливості. Так, щільність експресії рецепторів до андрогенів у вісцеральній жировій тканині вища, ніж в підшкірній клітковині. Поширення андрогенових рецепторів жирової тканини жінок ідентична такій у чоловіків. Проте естрогени знижують щільність їх експресії, який є захисним механізмом, що перешкоджає розвитку андрогенних ефектів. З іншого боку, є чіткий взаємозв'язок між збільшенням об'єму вісцеральної жирової тканини і гіперандрогенією. При зміні статі збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини спостерігається тільки після видалення яєчників, тобто після припинення дії естрогенів.

4.4.2. Жіночі статеві гормони і метаболічні порушення

Метаболічні процеси в жіночому організмі тісно пов'язані з фізіологічними коливаннями естрогенів, гестагенів і андрогенів в різні вікові періоди, впродовж менструального циклу і під час вагітності. Патологічні зміни співвідношення статевих гормонів у жінок можуть призводити до розвитку метаболічних порушень, причому багато патологічних станів в гінекологічній ендокринології асоціюються з ожирінням.

Загальноприйнятим можна вважати той факт, що саме завдяки естрогену формується жіночий тип розподілу жирової тканини, який характеризується переважним накопиченням жирових запасів в підшкірних депо сіднично-стегнової ділянки. Встановлено, що естрадіол збільшує кількість антиліполітичних α_2 -адренергічних рецепторів в підшкірних адипоцитах, що супроводжується зниженням реакції адипоцитів цієї ділянки на ліполітичні ефекти катехоламінів [101]. При цьому естрадіол не пригнічує процеси ліполізу у вісцеральній ділянці, стимульованого катехоламінами. Іншими словами, шляхом зсуву жирової тканини з вісцеральних в підшкірні жирові депо, естрогени забезпечують жіночий тип ожиріння.

Чисельність естрогенових рецепторів жирової тканини знижується з віком, за рахунок чого формується ожиріння абдомінального типу. До збільшення маси жирової тканини вісцеральної ділянки призводить також оварієктомія, тоді як заповнення дефіциту естрогенів супроводжується відновленням колишніх об'ємів жирового депо. Це підтверджує позитивний вплив естрогенів на обмін жирів.

Певний інтерес становить встановлення того, що функція ліпаз в жировій тканині залежить від кількісного вмісту естрогенів. Так, в дослідженнях S.L. Palin et al. відмічено, що високі концентрації естрадіолу значно зменшують активність ліпопротеїдоліпази в підшкірних черевних адипоцитах жінок, тоді як активність цього фермента при нижчих рівнях гормону підвищується [102]. Показано також, що високі концентрації естрадіолу покращують, а малі – не змінюють властивості гормоночутливої ліпази. Зроблено висновок, що естрадіол у високих концентраціях активізує залежні від ліполітичних гормонів процеси гідролізу жирів, що за умов придушення активності ліпопротеїдоліпази сприяє зменшенню чутливості до інсуліну.

Метаболічні порушення в організмі жінки певною мірою пов'язані із змінами продукції прогестерону, який протидіє ефектам інсуліну, спрямованим на обмін глюкози в жировій

тканині і скелетній мускулатурі. Прогестерону властива катаболічна дія на білковий метаболізм, він стимулює депонування жиру, передбачається також його вплив на продукцію кетонів печінкою [103, 104]. Відома думка про те, що біологічні ефекти прогестерону подібні до таких, які є в жировій тканині глюкокортикоїдами [105]. З цього виходить, що перерозподілу жирової тканини з переважанням абдомінальної сприяє надмірна продукція прогестерону.

Залежність метаболічних порушень від характеру розподілу жирової тканини, зокрема, поєднання інсулінорезистентності і гіперінсулінемії з андройдним типом ожиріння, загальновідома. На даний час інтенсивно вивчається патогенетичний зв'язок гормональних і метаболічних порушень, властивих хворим з абдомінальним ожирінням, з розвитком хронічної ановуляції і формуванням ПКЯ. Проте виражена гормональна дисфункція виявляється і у жінок з гіноїдним або глутеоефemorальним ожирінням [106]. У жінок з абдомінально-вісцеральним і глутеоефemorальним типами ожиріння виявлені однотипні гормональні порушення, які відрізняються лише в кількісному виразі. Ці порушення представлені підвищенням в крові рівня інсуліну, С-пептиду, кортизолу, тестостерону, дигідроепіандростерону-сульфату, а також зниженням вмісту тестостерон-естрадіол-зв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) і естрадіолу.

Розглядаючи як мішень для дії естрогенів серцево-судинну систему, слід вказати на їх вазодилатуючий вплив на периферичні і коронарні артерії. Естрогени позитивно впливають на тонус артерій, взаємодіючи із специфічними рецепторами в судинній стінці, шляхом пригнічення проліферації гладком'язових клітин судин і синтезу колагену, а також покращуючи функцію ендотелію і змінюючи обмін внутрішньоклітинного кальцію [107].

Діючи аналогічно антагоністам кальцію і знижуючи чутливість судинної стінки до різних пресорних агентів, естрогени можуть мати ендотелійзалежний судинорелактуючий ефект через кальцієві канали гладком'язових клітин судин [107].

Виявлена вазодилаторна активність прогестерону, доведена здатність цього гормону зменшувати загальний периферичний опір судин і знижувати рівень АТ, що виявляється на тлі збільшеного його вмісту в крові в лютеїнову фазу менструального циклу [108]. Вказані позитивні ефекти оваріальних гормонів на тонус судин пояснюють пізніше виникнення серцево-судинної патології у жінок порівняно з чоловіками, що підтверджене даними патологоанатомічних досліджень [109]. Як показали результати досліджень популяцій, ці відмінності зникають в старших вікових групах. Так, серед осіб середнього віку стенокардія зустрічається більш ніж в два рази частіше у чоловіків, ніж у жінок [110]. Поширення стенокардії у чоловіків 45-54 років складає 2-5 %, у віковій групі 65-74 років – до 11-20 %, а у жінок – від 0,5-1 % до 10-14 % відповідно. Після 75-річного віку поширення захворювання у чоловіків і жінок майже однакова.

У експерименті на тваринах виявлено протективний ефект естрогенів відносно перекисного окислення ліпідів [111], а також відносно чутливості до інсуліну і функції систоли міокарда в умовах ішемії [112]. Антиатеросклерозний ефект естрогенів пов'язують із зниженням під їх впливом продукції ІЛ-6 і ІЛ-8 в жировій тканині [113]. Зміни ліпідного профілю у вигляді підвищення рівня ХС ЛПНЩ залежать від ступеня зниження рівня ТЕЗГ, яке може бути пов'язане з надмірною продукцією як андрогенів, так і інсуліну [114]. Проте відмічено, що з ліпідними порушеннями тісніше пов'язаний рівень інсуліну. Визначальну роль гіперінсулінемії в розвитку дисліпідемії підтверджують спостереження S. Colilla et al., які показали, що пригнічення рівня андрогенів агоністами гонадотропін-релізинг-гормону не змінює ліпідний профіль у жінок з яєчниковою гіперандрогенією [115].

Для жінок чинниками ризику серцево-судинних захворювань є природна і хірургічна менопауза, абдомінальне ожиріння, АГ, дисліпідемія, ЦД, куріння, сімейний анамнез ІХС, малорухливий спосіб життя і хронічний стрес [116].

У розвитку метаболічних порушень, зумовлених станом тривалого дефіциту яєчникових стероїдів, на думку А.М. Мкрту-

мян і Н.Б. Чагай [105], найбільше значення мають такі чинники: 1) погіршення чутливості тканин до інсуліну унаслідок порушення процесів окислення жирів з подальшими зрушеннями в ліпідному спектрі; 2) зниження активності ферментів, які контролюють процеси синтезу глюкозону в м'язовій тканині; 3) порушення процесів синтезу, секреції інсуліну і глікогену підшлунковою залозою за рахунок зміни звичного співвідношення естрадіол-прогестерон-андрогени.

Оцінка зв'язку метаболічних порушень з функціональним станом яєчників є достатньо складним завданням з урахуванням залежності біологічних ефектів статевих гормонів від багатьох чинників, до яких належить продукція печінки ТЕЗГ. Відомо, що при гіперінсулінемії спостерігається зниження вмісту в крові цього білка, наслідком чого логічним було б вважати підвищення рівня вільного естрадіолу. Проте на тлі зниження продукції ТЕЗГ у жінок з ожирінням вміст в крові вільного естрадіолу не збільшується або змінюється незначно. Дане положення є віддзеркаленням тих багатограних зв'язків між масою тіла, інсулінемією, естрогенемією і вмістом в крові андрогенів, які існують в організмі жінки. Біологічно активний склад андрогенів і естрогенів в крові визначається високою чутливістю клітин печінки, які синтезують ТЕЗГ, до дисбалансу цих гормонів. У дорослих жінок концентрація ТЕЗГ удвічі вища, ніж у дорослих чоловіків, оскільки естрогени стимулюють, а андрогени гальмують його продукцію. Цим же пояснюється зниження рівня ТЕЗГ у пацієток з різними гіперандрогенними станами.

Разом з естрогенами, синтез ТЕЗГ в печінці стимулюють тиреоїдні гормони, всі інші гормони мають протилежну дію. При верхньому типі ожиріння спостерігається підвищення вмісту андрогенів, тоді як підвищення концентрації естрогенів не виражене, будучи залежним від ступеня збільшення маси тіла. За даними Л.М. Берштейн, активність ферменту ароматази, отриманої з вісцеральної ділянки, не менше ніж в 4 рази нижча, ніж в жировій тканині сідниць і стегон [117]. У жировій тканині відбувається конверсія андростендіону в естрон, про-

те відмічено, що при надмірній масі тіла у жінок із збереженим менструальним циклом вміст в крові естрогенів не змінюється [118]. Разом з тим, є дані про стимулювальну дію естрогенів, які секретують адипоцити, на розвиток естрогенозалежних пухлин матки і молочних залоз [119].

Таким чином, взаємозв'язок продукції і обміну естрогенів і надлишку жирової тканини не є однонаправленим.

При вивченні особливостей ліпідного спектра крові у жінок з різними типами ожиріння А.В. Светлаковым і співавт. встановлено, що жінкам з гіноїдним ожирінням разом з нормальними рівнями загального холестерину і ХС ЛПНЩ, властива гіпертригліцеридемія, що, у поєднанні з гіперінсулінемією, дозволяє віднести цих хворих до групи підвищеного ризику із розвитку атеросклерозу [120]. Для хворих з андроїдним ожирінням характерні підвищені рівні холестерину, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів, які, у поєднанні із зниженим рівнем ХС ЛПВЩ, є компонентами метаболічного синдрому і приводять до швидкого прогресу атеросклерозного процесу. На думку авторів, закономірним віддзеркаленням виявлених у хворих ліпідних порушень є збільшення коефіцієнта атерогенності, виявлене в обох групах. На підставі отриманих даних зроблено такий висновок: «... Виявлені клініко-лабораторні відмінності при різних типах ожиріння диктують необхідність диференційованого підходу при виборі способів корекції маси тіла, що сприятиме відновленню нормальної репродуктивної функції і попередженню можливих віддалених ускладнень».

Зниження чутливості до інсуліну, що є наслідком хронічної гіпоестрогенемії, підтверджують дослідження, проведені у хворих з синдромом виснажених яєчників. Так, відмічено, що хворі з цією патологією мають істотно підвищені, порівняно із здоровими жінками, рівні інсуліну, а також величина відношення ІРІ/глюкоза, холестерину і ЛПНЩ. Ці дані свідчать, що знижена чутливість до інсуліну при гіпоестрогенній ановуляції завершується формуванням компенсаторної гіперінсулінемії.

За визначенням І.Б. Манухина і співавт. «... однією з яскравих і вивчених моделей, які демонструють вплив гіпоестрадіолемії на метаболізм вуглеводів і жирів є стан природної постменопаузи» [118].

За результатами численних досліджень, присвячених вивченню впливу менопаузи на показники вуглеводного і жирового обміну, розподіл жирової тканини і системи гемостазу, а також корекції вказаних порушень за допомогою замісної гормональної терапії, в 1997 році С.Р. Spencer et al. запропонували концепцію про метаболічний синдром менопаузи [116]. Останній представлений як комплекс чинників ризику ІХС, в основі яких лежить дефіцит естрогенів. Доцільність виділення цієї форми метаболічного синдрому Е.І. Митченко обґрунтовує тим, «... що 50 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією становлять жінки в період менопаузи, частота виявлення ЦД II типу у жінок 40-50 років – 3-5 %, у віці 60 років – 10-20 %, тобто з віком порушення вуглеводного обміну прогресують» [121].

Проте існує думка, що нормальне функціонування всіх ланок обміну вуглеводів і жирів не може бути забезпечене заповненням лише дефіциту естрогенів. Експериментальними дослідженнями доведена багатогранність існуючих зв'язків між естрогенами, гестагенами, андрогенами і ендокринними клітинами підшлункової залози. Це пояснюється не тільки різноманітністю рецепторного апарату, але і залежністю ефектів стероїдних гормонів від ряду інших чинників. На думку А.М. Мкртумян і Н.Б. Чагай, «... оцінити переважання того або іншого стероїду над іншим, передбачити терміни розвитку інсулінової резистентності і порушення метаболізму жирів в окремо узятому організмі *in vivo* вкрай складно» [105].

Заслуговують на увагу результати лікування жінок менопаузального віку препаратом “Ливіал” (STEAR). Цей препарат, який має трасселективну, тобто вибірккову естрогену, прогестагенну й андрогенну дію, з 1988 року широко використовується в Європі для лікування клімактеричного синдрому і профілактики постменопаузального остеопорозу [122].

На тлі лікування лівіалом зареєстровано збільшення «чистої маси» тіла, яка у жінок в менопаузі знижується за рахунок остеопорозу і атрофії м'язової тканини. Крім того, відмічено збільшення об'єму рідини організму, а також зменшення кількості жирової тканини порівняно з початковим рівнем і групою плацебо.

Впродовж декількох десятиліть широко обговорюються такі питання, як покази і протипокази для призначення замісної гормональної терапії, вибір препарату з урахуванням доз і особливостей метаболічних ефектів естрогенного і гестагенного його компонентів, терміни початку лікування і його контроль.

На сьогодні, з огляду на результати епідеміологічних рандомізованих досліджень, за оцінкою впливу замісної гормональної терапії на ризик серцево-судинних захворювань і купірування проявів клімактеричного синдрому, поки немає альтернативи, рівної їй за ефективністю. Як вважає Т.Ф. Татарчук, «... в руках грамотного клініциста, який має широкий спектр препаратів замісної гормональної терапії, керується принципами індивідуального підходу при їх виборі і постійно контролює стан здоров'я пацієнтки, пам'ятає про співвідношення «ризик-користь», користь від застосування замісної гормональної терапії все ж таки переважає над ризиком» [123].

4.4.3. Клінічні варіанти дисбалансу статевих гормонів у жінок, які супроводжуються надлишком маси тіла.

На даний час спостерігається зростання частоти ожиріння у жінок в різні вікові періоди. При обстеженні підлітків з ожирінням в пубертатному періоді у них виявляють інсулінорезистентність і гіперінсулінемію, що вказує на можливість метаболічних порушень вже з дитячого віку [124].

Результатом численних досліджень стало встановлення того, що ожиріння у дитини – могутній предиктор розвитку як ожиріння, так інших компонентів метаболічного синдрому в зрілому віці, особливо коли від них страждають один або

обидва батьки. Найпоширенішою ендокринно-обмінною патологією підліткового віку є ожиріння з рожевими стріями або гіпоталамічний синдромом пубертатного періоду (пубертатно-юнацький диспитуїтаризм).

Ожиріння має істотний вплив на статеве дозрівання дівчаток-підлітків, сприяє різним порушенням менструального циклу і фертильності в дітородному віці, а також значно погіршує якість життя жінок в період постменопаузи [125].

У підлітків з ожирінням може формуватися як раннє, так і пізнє менархе, причому становлення менструальної функції визначає стан репродуктивної системи у дорослих жінок. Існує теорія, яка пов'язує менархе з конкретною критичною масою тіла, а також із зміною процентного вмісту і абсолютної кількості жирової тканини в організмі [126]. Ця теорія пояснює, що у дівчаток-підлітків, маса яких не досягає певної критичної точки (48 кг), менструації не з'являються навіть при досягненні пубертатного віку. Пов'язане з голодуванням зменшення кількості жирової тканини може викликати порушення менструальної функції аж до аменореї.

Відомо, що навіть при значно вираженому ожирінні менструальний цикл і фертильність можуть бути нормальними. Разом з тим, відмічена пряма залежність між збільшенням маси тіла і тяжкістю порушень оваріальної функції, які, на думку деяких дослідників, є вторинними, тобто є наслідком ожиріння [127]. Вторинний характер гормональних порушень при ожирінні підтверджують як відновлення менструальної функції без призначення будь-якої терапії, так і настання вагітності без стимуляції овуляції, спостережувані на тлі зниження маси тіла.

Багато дослідників вказують, що пермісивним чинником для статевого дозрівання і підтримки здатності до репродукції є достатній рівень лептину. Так, вік менархе має зворотну залежність від рівня лептину в крові [128], а при аменореї, викликаній надмірним фізичним навантаженням, спостерігається низький рівень лептину в крові і порушення добового ритму його секреції [129]. У ob/ob мишей з генетичною відсут-

ністю лептину введення цього гормону відновлює фертильність [130]. У людини мутація гена лептину призводить до розвитку ожиріння і гіпогонадізму [131].

Роль функціональної недостатності яєчників в розвитку ожиріння доведена численними експериментальними і клінічними дослідженнями, які включають і оцінку результатів терапевтичних заходів. Відомо, що ожиріння властиве більшості жінок, які перенесли хірургічне видалення яєчників. У 1871 році описано хвору, у якої після видалення обох яєчників протягом короткого часу вага збільшилася з 90 до 250 кг (цит. за М.Н. Егоровим і Л.М. Левитским, 1964). У випадках ожиріння на ґрунті оваріальної недостатності замісна терапія приводить до зниження маси тіла, тоді як при ожирінні іншої природи вона є неефективною.

Гіпоестрогенні форми ановуляції, які супроводжуються інсулінорезистентністю і нерідко проявляються надмірною масою тіла або ожирінням, можна розглядати як жіночий гіпогонадізм, що розрізняється за етіопатогенезом і клінічною симптоматикою. У разі відсутності або недостатності стимуляції фолікулогенезу гонадотропними гормонами гіпофізу розвивається гіпогонадотропний гіпогонадізм або вторинна гіпофункція яєчників. Ця форма гіпогонадізму може бути пов'язана з пухлинами гіпофізу і гіпоталамічної ділянки, з некрозом гіпофізу, з синдромом «порожнього турецького сідла». При органічному ураженні клітин, відповідальних за синтез і секрецію гонадотропнів, як правило, спостерігається поєднане ураження інших ділянок гіпофізу і формується клініка гіпо- або пангіпопітуїтаризму. Родові травми з подальшим розвитком внутрішньочерепної гіпертензії, крововиливу, інфекційно-токсичне і променеве ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки в різні періоди розвитку є причинами функціональних варіантів гіпогонадотропного гіпогонадізму.

Клінічні прояви вторинної гіпофункції яєчників формуються залежно від термінів розвитку гіпогонадізму. При уроджених формах захворювання (генетичні аномалії) і ранньому ураженні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки спостерігається

затримка статевого (при ізольованому випаданні ЛГ і ФСГ) або статевого і фізичного (при випаданні декількох тропних гормонів гіпофіза) розвитку. Пацієнтки з ізольованим гіпогонадотропним гіпогонадизмом мають нормальний або високий зріст, що зумовлене збереженою соматотропною активністю гіпофізу і затримкою закриття зон росту на тлі дефіциту статевих гормонів. Хворих з явищами пангіпопітуїтаризму відрізняє низькорослість, зумовлена недостатністю соматотропного гормону.

Поєднання вторинного гіпогонадизму з гіпосмією або аносмією є підставою для діагностики синдрому Каллманна, який у жінок зустрічається значно рідше, ніж у чоловіків. Діти з синдромом Каллманна можуть мати різні клінічні прояви хвороби, навіть якщо вони є членами однієї сім'ї. Тяжкість порушень нюху варіює від легкої гіпосмії, яку визначають тільки спеціальними методами, до тяжкої аносмії. Рівень статевого розвитку також може розрізнятися – від нормальної до тяжкої форми гіпогонадизму, коли в порожнині малого таза не вдається виявити матку і яєчники.

Пацієнтки, у яких ураження гіпофізу відбулося в постпубертатному періоді, мають нормальну жіночу статуру, достатньо розвинені вторинні статеві ознаки. Однією з основних причин звернення до лікаря є вторинна аменорея.

Діагностика гіпогонадотропного гіпогонадизму включає інструментальні методи, спрямовані на виключення пухлинного процесу. Тести функціональної діагностики (симптом «зіниці», каріопікнотичний індекс, базальна температура) дозволяють підтвердити гіпоестрогенний характер аменореї. Про гіпоестрогенний стан організму свідчать також дані ехографії: зменшення розмірів матки і яєчників, мультифолікулярна будова яєчників, відсутність в них зрілих фолікулів і жовтих тіл. Гормональне обстеження виявляє виражену гіпоестрогенію, знижені рівні ФСГ і ЛГ. Рівень ураження (гіпоталамічний або гіпофізарний) визначається за допомогою проби з аналогами гонадотропін-релізинг-гормону.

Прогноз і тактика лікування пацієнток з гіпогонадотропним гіпогонадизмом залежать від термінів дебюту захворюю-

вання і його причини. Дозріванню фолікулів сприяє пергонал (менопаузальний гонадотропін людини), який призначають у поєднанні з хоріонічним гонадотропіном, що викликає овуляцію. Для цього використовують кломіфен, який за ефективністю поступається гонадотропінам.

При виникненні хвороби в допубертатному періоді спостерігається виражений статевий інфантилізм, що вимагає монотерапії естрогеном в безперервному режимі в малих дозах з подальшим застосуванням естроген-гестагенів в циклічному режимі. Терапія естроген-гестагенними препаратами проводиться тривало, у зв'язку з чим, серед великого їх асортименту, який пропонує фармакологічна промисловість, переважають ті, які не мають негативної дії на метаболізм жирів і вуглеводів. До таких препаратів належить, зокрема, фемостон, який містить як гестагенний компонент дидрогестерон, що є практично нейтральним засобом [118].

Аменорея після припинення приймання пероральних контрацептивних засобів зустрічається відносно рідко, проте вона істотно вища серед жінок з нерегулярними менструаціями в анамнезі або серед тих, у кого аменорея мала місце до початку приймання контрацептивів. У питаннях про патофізіологію цього стану і підходи до його лікування єдиної думки немає. Існує точка зору, що в основі аменореї, яка розвивається після припинення приймання контрацептивних засобів, незалежно від тривалості їх використання, лежать або попередні менструальні порушення, або дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи, яка виникла в процесі їх застосування [132].

Припинення фолікулогенезу, пов'язане з патологічними змінами в самій оваріальній тканині, називається первинною гіпофункцією яєчників. Первинне порушення функції яєчників супроводжується посиленням гонадотропної стимуляції, унаслідок чого дана патологія називається гіпергонадотропним гіпогонадизмом. У жінок репродуктивного віку прийнято розрізняти дві форми первинної гіпофункції яєчників – синдром резистентних яєчників і синдром виснаже-

них яєчників. У основі першого лежить зниження або відсутність реакції фолікулів на супрафізіологічні стимули гонадотропних гормонів гіпофіза, а другого – виснаження запасів фолікулів у жінок репродуктивного віку.

Більшість учених, які вивчають проблему резистентності яєчників, схиляються до аутоімунної теорії розвитку даного захворювання [118]. Патогенез синдрому пов'язують з існуванням поліпептидного інгібітора, який блокує зв'язування ФСГ з рецепторами в яєчнику [133].

За визначенням В.П. Сметник і Л.Г. Тумилович, синдром резистентних яєчників – це комплекс патологічних симптомів, які виникають у жінок молодше 35 років і характеризуються аменореею (первинною або вторинною), безпліддям, нормальним розвитком вторинних статевих ознак, макро- і мікроскопічно незміненими яєчниками з високим рівнем гонадотропінів [134]. Хворі мають жіночу статуру, нормальну або надмірну масу тіла.

Відмінною особливістю синдрому є помірна або виражена гіпоестрогенія у поєднанні з нормальним вмістом в крові андрогенів і пролактину. Рівні гонадотропних гормонів підвищені до постменопаузальних значень, при цьому концентрації ФСГ перевищують ЛГ. За даними ехографії, ендометрій стоншений, матка і яєчники зменшені в об'ємі, проте в перші роки розвитку захворювання яєчники можуть бути нормальних розмірів. Особливістю яєчників є наявність в їх структурі фолікулярного апарату, представленого «малими» фолікулами (мультифолікулярні яєчники).

Передчасне виснаження функції яєчників (синдром виснажених яєчників) розвивається у пацієток, які зазнали впливу хімічних і радіоактивних речовин у період пренатального розвитку. До структурних порушень яєчників приводять тяжкі гестози вагітності, внаслідок чого розвиваються апоптоз ооцитів, часткове заміщення тканини яєчників сполучною тканиною. Нерідко вказують на часті інфекційні захворювання в період новонародженості. Тканина яєчника може ушкоджуватися вірусами грипу, краснухи, паротиту, гемолітичним стрептококом. Важливим чинником, що викликає

пошкодження структури оваріальної тканини, є білкове голодування, а також авітамінози і гіповітамінози.

Синдром виснажених яєчників – це комплекс патологічних симптомів (аменорея, безпліддя, припливи жару до голови і верхньої частини тулуба, підвищена пітливість та ін.), що виникають у жінок молодше 37-38 років, які мали у минулому нормальну менструальну і генеративну функції [135]. У літературних джерелах дана форма ановуляторного стану позначається як «передчасний клімакс», «передчасна менопауза», «передчасна недостатність яєчників».

Всі пацієнтки із синдромом виснажених яєчників мають жіночий тип статури. Після появи перших ознак захворювання маса тіла може бути нормальною або підвищеною, що визначається харчовими звичками, фізичними навантаженнями, спадковою обтяженістю після ожиріння. Якщо замісна гормональна терапія не призначається, надбавка маси тіла стає значнішою у зв'язку з розвитком метаболічного синдрому, що має постменопаузальний характер. Діагноз підтверджують результати гормональних досліджень (виражена гіпоестрогенія, підвищені рівні гонадотропінів, тенденція до зниження пролактину), ехографії і функціональних проб.

Аменорея і статевий інфантилізм, часто у поєднанні із зайвою масою тіла, характерні для **синдрому Шерешевського-Тернера** (опис див. у розділі «Спадкові і природжені синдроми, що супроводжуються ожирінням») як типової форми дисгенезії гонад.

Основним напрямом лікування пацієнток з первинною яєчникомовою недостатністю є замісна гормональна терапія натуральними естроген-гестагенними препаратами. Циклічна гормональна терапія дозволяє відновити менструальноподібну реакцію, сприяє зникненню вегето-судинних проявів, якщо такі є, а також забезпечує профілактику метаболічних порушень, остеопорозу, серцево-судинної патології.

Ожиріння формується у 50-60 % жінок після настання **менопаузи, тобто фізіологічного зниження функціональної активності яєчників** [136].

Індивідуальний вік настання менопаузи (в середньому 50-55 років) має чітку спадкову залежність, а також визначається рядом інших чинників. До їх числа відносять куріння, що сприяє більш ранньому настанню менопаузи [137]. В цей же час надмірне споживання алкоголю може відстрочити менопаузу [138].

Клімактерій – це фізіологічний період в житті жінки, коли на тлі вікових змін організму превалюють інволютивні процеси в репродуктивній системі. У клімактерію виділяють пременопаузу (від перших проявів клімактеричного синдрому до останньої менструації), менопаузу (вік останньої менструації), перименопаузу (включає менопаузу і 1 рік після останньої менструації) і постменопаузу.

За сучасними уявленнями, в основі інволюції статевої системи, що спостерігається в період менопаузи, лежить вікова гормональна перебудова гіпоталамо-гіпофізарної системи, що тягне за собою зміни циклічної діяльності яєчників. При цьому різко знижується вміст у крові естрогену і підвищення – гонадотропних гормонів. Із дефіцитом естрогенів пов'язані різноманітні клімактеричні розлади, серед них виділяють вазомоторні, емоційно-психічні, урогенітальні, обмінні порушення і трофічні порушення шкіри [139, 140]. Вказані порушення формують клімактеричний синдром, виражені прояви якого виявляють приблизно у половини жінок. Синдром може передувати настанню менопаузи і зберігатися впродовж багатьох років в постменопаузальному періоді. У більшості жінок із клімактеричним синдромом найбільш типовими його симптомами є припливи, пітливість, серцебиття, запаморочення, емоційна лабільність, порушення сну, парастезії, стомлюваність, розвивається АГ.

В світлі сучасних уявлень про механізми формування ожиріння у жінок після настання менопаузи передбачається, що зниження рівня ендогенного естрогену може призвести до надлишку маси тіла внаслідок зміни співвідношень орексигенних (нейропептиду Y, галаніну) та анорексигенних (лептину, холецистокініну) чинників [141].

Як відмічалось, жирова тканина є не тільки резервуаром енергії, але і виконує ряд ендокринних і автопаракринних функцій. Разом із цитокінами, лептином, простагландінами, ангіотензиногеном й іншими біологічно активними речовинами, продуктом секреції адипоцитів є естроген. Жирова тканина, особливо в умовах її надлишку, стає додатковою, такою, що функціонує автономно, залозою внутрішньої секреції. Стероїди, що синтезуються тут, відіграють певну роль у походженні і перебігу деяких естрогензалежних патологічних станів, підтвердженням чого можуть служити особливості клімактерію у жінок з надмірною масою тіла. У таких жінок клімактеричний синдром перебігає легше, остеопороз розвивається рідше, але разом з тим екстрагландулярна продукція естрогену збільшує ризик аденокарциноми ендометрія.

Гормональними критеріями постменопаузи є: низький рівень естрадіолу (<80 пмоль/л); високий вміст ФСГ (індекс ФСГ/ЛГ більше 1); величина відношення естрадіолу до естріолу менше 1, можлива відносна гіперандрогенія; низький рівень ТЕЗГ; крайнє низький рівень інгібіну, особливо типу В [123].

Рекомендації із замісної гормональної терапії жінок клімактеричного віку подані виконавчим комітетом Міжнародного товариства із менопаузи (IMS) [142, 143]. Згідно з цими рекомендаціями, доцільно продовжити раніше прийняту глобальну тактику замісної гормональної терапії, припинення якої може сприяти зростанню частоти серцево-судинних захворювань. При цьому відмічено, що замісна гормональна терапія забезпечує зменшення частоти колоректального раку і переломів, але пов'язана з невеликим зростанням ризику розвитку раку молочної залози, тромбозів глибоких вен і тромбоемболій. Питання про тривалість лікування і/або його припинення вирішується індивідуально. Вказано також на те, що замісну гормональну терапію корисно комбінувати з іншими препаратами (статинами, антикоагулянтами і т. д.).

Надлишок жирових запасів у жінок спостерігають не тільки в умовах гіпоестрогенії, але і при надлишку естрогенів, що певною мірою може бути пов'язане з їх здатністю інтенси-

фікувати синтез і секрецію галаніну. Відмічено, що введення естрадіолу оварієктомованим самкам щурів приводило до збільшення вмісту галаніну в гіпофізі у десятки разів, при цьому ступінь його збільшення прямо залежав від дози і тривалості введення гормону [144].

Збільшенню маси тіла сприяє **вагітність**, коли відмічається значна гіперестрогенія, зумовлена високою секреторною активністю плаценти. У вагітних щурів споживання їжі зростає на 50 %, а під час лактації – до 400 % [145]. Підвищення апетиту і перебудову енергетичного обміну в ці періоди пов'язують із зміною продукції лептину і нейропептидів, оскільки при вагітності відмічено підвищення вмісту в крові лептинів, що у поєднанні з гіперфагією вказує на фізіологічний стан лептинорезистентності. При цьому в гіпоталамусі підвищується вміст нейропептиду Y, що підсилює відчуття голоду. В зв'язку із цим цілком логічними є припущення А.Г. Резникова «... что увеличение массы жировых отложений у некоторых женщин после беременности и лактации может быть следствием закрепления тех изменений липостата, которые сопровождают эти временные физиологические состояния» [146].

Зміни, що розвиваються в організмі вагітної жінки досить детально висвітлені як в керівництвах із клінічної гінекології, так і в публікаціях іншого рівня [147]. Відмічено, що при фізіологічно перебігаючій вагітності знижується виділення в передній частині гіпофіза ФСГ і ЛГ, що разом із підвищеною продукцією пролактину приводить до придушення гормональної активності яєчників і фолікулогенезу. Збільшення виділення гіпофізом АКТГ супроводжується гіперпродукцією глюкокортикоїдів в корі надниркових залоз. Значне зростання синтезу естрогенів, прогестерону і лактогена у міру збільшення термінів вагітності зумовлено секреторною активністю плаценти. Вказані гормональні зрушення створюють умови для розвитку метаболічних порушень, зокрема, гіперінсулінемії, зниження толерантності до вуглеводів, змін жирового обміну. Одним з клінічних проявів метаболічних зрушень є збільшення запасів жиру в жирових депо.

Комплекс репродуктивних порушень, що розвиваються після пологів, на тлі збільшення маси тіла у поєднанні з вегетативно-обмінними симптомами, виділений в самостійну патологію, що іменується такими термінами, як **«післяпологовий нейроендокринний синдром»**, **«післяпологове нейроендокринне ожиріння»** і **«післяпологовий гіпоталамічний синдром»** [147, 148].

Післяпологове ожиріння і нейроендокринний синдром, не пов'язаний із вагітністю, розглядають як два самостійні захворювання. До типових проявів першого з них відносять, крім значного надлишку маси тіла, ановуляторну гіпофункцію яєчників, помірний гіпертрихоз, гіперглікемію і гіпертензію, вираженість яких залежить від тривалості захворювання. До основних чинників розвитку нейроендокринного синдрому, не пов'язаного з вагітністю, відносять нейроінфекції, особливо перенесені в період статевого дозрівання, а також стресові впливи, що викликають збільшене утворення ендорфінів і зменшення синтезу дофаміну, що приводить до гіперпролактинемії. Проте клінічні особливості, що дозволяють диференціювати вказані форми нейроендокринного ожиріння, не визначені. Навпаки, відмічена спільність їх симптоматики, зокрема, абдомінальний характер ожиріння і наявність яскравих стрий, що визначає схожість із хворобою Іценка-Кушинга. Крім того, рекомендовані єдині схеми як гормонального обстеження, так і лікування хворих.

Визнаючи той факт, що маніфестація нейроендокринного ожиріння нерідко спостерігається після вагітності і пологів, не можна не відзначити певної умовності і навіть штучності у виділенні його форм, пов'язаних і непов'язаних з цими причинами. Доцільніше уявлення про те, що вагітність і пологи, особливо ускладнені, можуть служити провокуючим чинником для розвитку тих порушень, які до настання вагітності перебігала в прихованій формі. Дане положення сформульоване в дослідженнях В.М. Дильмана, який відзначив, що гормонально-метаболичні зміни, які спостерігаються при вагітності, можуть зберегтися і після пологів, що відповідає, на думку автора, по-

няття «запланована хвороба» [149]. Проте дане визначення можна віднести лише до тих жінок, у яких вагітність перебігала в несприятливих умовах. Так званий преморбідний фон у них включає ті інфекційні хвороби, інтоксикації, черепно-мозкові травми, що мають відношення до вагітності, а також різного роду гормонально-обмінні порушення і спадкову обтяженість ендокринними захворюваннями.

Цікаво відзначити, що В.Н. Серов вперше виділивши післяпологове ожиріння як самостійну форму патології, останніми роками визнав недоцільність такого підходу, вказуючи на те, що «... послеродовий нейроендокринний синдром или тот же синдром в пубертатном возрасте, а также развивающийся без видимой связи с репродуктивной функцией, протекают одинаково» [150].

Оскільки в організмі вагітних жінок відбуваються виражені гормональні зміни, навіть фізіологічно перебігаюча вагітність може послужити пусковим механізмом для маніфестації прихованих порушень в гіпоталамо-гіпофізарній системі.

Подібна ситуація може скластися і при фізіологічному стані жінки, яким є період клімактерію. Його перебіг багато в чому залежить від того, на якому гормональному фоні (нормальному або фізіологічно зміненому) наступила менопауза.

Дослідження, що представляють особливості перебігу клімактеричного періоду у жінок з ендокринопатіями, вельми нечисленні. Серед них можна виділити працю Т.А. Архипкиной, присвячену клімаксу жінок з ПКЯ в анамнезі [151]. Автором відмічено, що у жінок з ПКЯ, які перенесли клиноподібну резекцію яєчників, і не підлягали операції, спостерігаються швидше настання менопаузи і ускладнений перебіг клімактеричного періоду. Останнє у більшості хворих проявляється розвитком клімактеричного синдрому. При цьому відмічають виражені порушення вуглеводного і жирового обміну, а також зміни гормонального статусу, представлені підвищеним вмістом в крові тестостерону і схильністю до гіперпролактинемії. Ожиріння виявлене в пременопаузі у 56 % хворих з синдромом ПКЯ в анамнезі, з них у 95,2 % ви-

падків жирова тканина розподілена за абдомінальним типом. На підставі проведених досліджень зроблений висновок, що наявність ПКЯ в анамнезі жінок клімактеричного віку збільшує ризик розвитку метаболічних порушень.

Вивчалися також особливості перебігу пери- і постменопаузального періодів у жінок з гіперпролактинемічним гіпогонадізмом, що є одним з найпоширеніших захворювань [152]. При цьому відмічено, що атрофічні зміни в урогенітальному тракті у таких хворих виявляються вже в 35-38 років, що пояснюється гіпоестрогенією, яка посилюється під впливом гіперпролактинемії. Крім того, як в пери-, так і постменопаузі виявлена більша, ніж в загальній популяції частота зустрічальності клімактеричного синдрому.

У дослідженнях В.Е. Балан виявлена залежність вираженості вегетативних розладів (підвищеної пітливості і припливів), властивих клімактеричному синдрому, від стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при фізіологічному і патологічному клімактерію [153]. Так, відмічений позитивний кореляційний зв'язок вказаних показників вегетативних розладів із рівнем ТТГ крові.

Обширну групу різних за патогенезом ендокринних захворювань у жінок представляє синдром гіперандрогенії. З ожирінням та іншими проявами метаболічного синдрому асоціюється **синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)**, що є найчастіше зустрічальним варіантом гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку.

Для СПКЯ вважається характерним поєднання гіперандрогенії і інсулінорезистентності або **HAIR-синдром** (hyperandrogenism and insulin resistance). В окремих випадках синдром HAIR доповнюється третім елементом – чорним акантозом (acanthosis nigricans), що є найбільш типовою клінічною стигмою інсулінорезистентності.

У літературних публікаціях останніх років як клінічний прояв генетичної схильності до інсулінорезистентності розглядається **передчасне адренархе**, пов'язане з раннім (у віці від 3 до 8 років) «дозріванням» надниркових залоз, що супро-

воджується гіперпродукцією дегідроепіандростерону (ДГА) і дегідроепіандростерон-сульфату (ДГА-С).

Передчасний розвиток лобкового обволосіння (пубархе) у поєднанні з аксиллярним обволосінням або без такого, вперше описано в 1948 році і назване передчасним пубархе [154].

Після встановлення зв'язку обволосіння з наднирковозалозною секрецією цей стан був перейменований в «передчасне адренархе». Пусковий механізм розвитку адренархе поки що повністю не розкритий, але відомо, що ферментативна активність в корі надниркових залоз, яка спостерігається в період адренархе, залежить від цілого ряду чинників (АКТГ, пролактин, естроген, простагландини й ін.) і чутлива до вмісту в організмі гормону білої жирової тканини лептину. Останніми роками запропонована гіпотеза про активізацію сітчастої зони кори надниркових залоз в період адренархе під впливом фосфорилювання ферменту P450 C17 [155].

Фосфорилювання P450 C 17 приводить до збільшення активності 17, 20-ліази, тоді як дефосфорилювання усуває цю активність. Активність саме цього каталізатора забезпечує синтез наднирковозалозних андрогенів, зокрема ДГА. Таким чином, час початку адренархе визначається невідомим на сьогодні механізмом активування цитохрому 17 α -гідроксилази/17,20-ліази (P450 C17).

Як відмічено багатьма дослідниками, дівчата з передчасним адренархе складають групу ризику розвитку ЦД II типу на тлі синдрому інсулінорезистентності [156]. Зміна секреції кори надниркових залоз, що проявляється у вигляді передчасного адренархе/пубархе, є першою клінічною ознакою природженого дефекту секреції і метаболізму інсуліну. Встановлено також, що у певної частини пацієток із СПКЯ маніфестація синдрому інсулінорезистентності відбувається саме у формі передчасного адренархе [157].

Таким чином, раннє «дозрівання» сітчастої зони кори надниркових залоз або передчасне адренархе може бути першим симптомом наявності у дівчини генетичної схильності до ЦД II типу і СПКЯ.

Представлені дані свідчать про велику різноманітність патологічних станів жіночого організму, що супроводжуються порушенням синтезу статевих стероїдів і ожирінням. Їх диференціювання представляється надзвичайно важливим, оскільки розпізнавання характеру цих розладів забезпечує патогенетично адекватні шляхи їх корекції. Дане положення ще чверть століття тому сформульовано Д.Я. Шуригиным і співавт. таким чином: «... к сожалению, в большинстве изученных нами работ отсутствуют данные о том, при каких формах ожирения наиболее часто выявляется нарушение функции яичников. Это могло бы внести определенные коррективы в понимание патогенеза этих расстройств при различных формах тучности и в то же время наметить пути рационального их лечения» [45]. Проте і в даний час, судячи із численних публікацій, даний напрям досліджень у хворих з ожирінням все ще не має чіткої позиції.

4.5. Чоловічий гіпогонадизм

4.5.1. Гормони чоловічих статевих залоз

Яєчка (тестикули) є місцем утворення і секреції стероїдних статевих гормонів і чоловічих статевих клітин – сперматозоїдів. Ендокринними елементами яєчок, де відбувається утворення тестостерону та інших андрогенів, є клітини Лейдига. Сперматогенез здійснюється у звитих канальцях, що вислані клітинами Сертолі.

Тестостерон, що поступив в кров, конвертується (частково в крові, а у більшості – в периферичних тканинах) у дигідротестостерон, який володіє вищою біологічною активністю. У крові тестостерон і дигідротестостерон зв'язуються білками, в основному глобуліном, що утворюється в печінці. У зв'язаному з білками стані знаходиться приблизно 98 % тестостерону, остання його кількість є вільною, здатною зв'язуватися із рецепторами тканин-мішеней і створювати біологічну дію.

Рівень ТЕЗГ підвищується при патології печінки, наприклад, при алкогольному цирозі печінки. При цьому в надниркових залозах продовжується секреція андростендіону. Из-за ураження печінки андростендіон не виводиться з організму, а перетворюється на естроген в різних тканинах. Падіння рівня тестостерону і підвищення вмісту в крові естрогену стимулюють синтез ТЕЗГ, внаслідок чого кількість вільного тестостерону, доступного для клітин-мішеней, ще більше зменшується.

Функція яєчок знаходиться під впливом гонадотропних гормонів передньої частки гіпофіза. ФСГ стимулює сперматогенний епітелій, а ЛГ – секрецію тестостерону.

Тестостерон є основним чоловічим статевим гормоном, що відповідає за ріст статевих органів і формування вторинних чоловічих статевих ознак. За рахунок виражених ефектів анаболізму андрогени стимулюють ріст і дозрівання скелета, розвиток скелетної мускулатури, формують чоловічі пропорції тіла.

Разом із дигідротестостероном, андростендіоном і їх метаболітами, тестостерон визначає функціонування чоловічого організму, створюючи відповідний тонус центральної нервової системи, підкоркових утворень, центрів автономної нервової системи, підтримує функціональну активність придатків статевих залоз і забезпечує копулятивну функцію.

Біологічна дія гормону пов'язана не тільки з кількісними коливаннями його в сироватці крові, але й із станом рецепторної ланки. При деяких станах, що виявляються резистентністю до андрогенів, комплексування андрогенів з цитозольним рецептором нормальне, але зв'язування гормонорецепторного комплексу на хроматині ядра порушене.

4.5.2. Дефіцит андрогенів і ожиріння

Взаємозв'язок між зниженням функціональної активності чоловічих статевих залоз і ожирінням загальновідомий. Спрадавна для збільшення маси тіла свійських тварин застосовували їх кастрацію. Відомо також, що ожиріння властиве ба-

гатьом євнухам, а також особам чоловічої статі з функціональною недостатністю яєчок, що знайшло відображення в існуванні терміну «адипозогенітальна дистрофія».

Відмінності в кількості і характері відкладення жиру у хлопчиків і дівчаток стають помітними, починаючи з пубертатного періоду. У дівчаток продукція жіночих статевих гормонів індукує збільшення загальної кількості жирової тканини і її переважне відкладення в ділянці грудей і нижньої частини тулуба. У хлопчиків під впливом андрогенів відбувається зменшення загальної кількості жиру, при цьому жирова тканина акумулюється в ділянці живота.

У чоловічому і жіночому організмі існують відмінності не тільки в розподілі жирової тканини, але і в її метаболізмі. У жінок в нормі тестостерон забезпечує збільшення експресії $\alpha 2$ -адренергічних рецепторів [158]. Це означає, що у фізіологічних концентраціях тестостерон викликає придушення процесів ліполізу в підшкірній жировій клітковині, які стимулюються катехоламінами. Разом з тим у чоловічому організмі ефекти тестостерону сприяють збільшенню ліполізу і придушенню ліпогенезу, зменшуючи об'єми вісцеральних жирових депо і покращуючи чутливість до інсуліну [159].

Останнім часом інтерес до функції гонад у осіб з ожирінням чоловічої статі значно зріс у зв'язку з широким вивченням різних аспектів метаболічного синдрому. Накопичені переконливі дані про взаємозв'язок тестостерону з основним патогенетичним чинником розвитку метаболічного синдрому, яким є інсулінорезистентність [160]. Так, встановлено, що до підсилення інсулінорезистентності і збільшення маси жирової тканини приводить навіть невеликий дефіцит тестостерону, а приймання андрогенних препаратів викликає зменшення маси тіла. При цьому відмічено, що позитивний вплив тестостерону у хворих з ожирінням є різноплановим. Так, крім підвищення фізичної активності і зменшення інсулінорезистентності, тестостерон інгібує експресію ліпопротеїн-ліпази – основного ферменту, регулюючого накопичення тригліцеридів в жирових клітинах, а також стимулює β -ад-

ренорецептори, що веде до посилення процесів ліполізу. Первинність гормональних порушень у формуванні ожиріння підтверджена плацебо-контрольованими дослідженнями, які показали, що корекція гіпогонадізму у чоловіків з ожирінням шляхом призначення препаратів тестостерону, веде до зниження ІМТ за рахунок зменшення кількості вісцелярного жиру, зменшення інсулінорезистентності, зниження тиску діастолі, поліпшення ліпідного профілю [161].

Рівень тестостерону певною мірою регулює секрецію лептину в жировій тканині. Це доводять спостереження про зворотну залежність між концентрацією лептину і рівнем тестостерону в крові [162].

Гіпофункція чоловічих статевих залоз не завжди супроводжується ожирінням. За спостереженнями Я. Татонь, «... гипергонадотропный гипогонадизм или первичная эндокринная гиподисфункция яичек, не связанная с другими заболеваниями, в большинстве случаев способствует возникновению, скорее, худощавой фигуры» [163]. На думку автора, динаміка накопичення жиру при гіпофункції гонад залежить від зміни функціональної активності кори надниркових залоз. Зокрема, відмічено, що зниження андрогенної функції яєчок у деяких хворих із євнухоїдизмом може викликати гіпертрофію сітчастої зони кори надниркових залоз і підвищення секреції наднирковозалозних андрогенів.

Наявність або відсутність зайвої маси тіла, навіть в умовах кастрації, багато в чому визначається конституціональними чинниками. У спостереженнях М. Юлес і И. Холло відмічено, що євнух стає товстим, якщо в його сім'ї багато огрядних, так що товстіють тільки 50 % кастрованих чоловіків [164].

Ці спостереження вказують на велику роль генетичних чинників у розвитку ожиріння в хворих з чоловічим гіпогонадізмом. Свідченням на користь даного положення є також факт про існування численних генетичних синдромів з гіпогонадізмом у осіб чоловічої статі, одні з яких (синдроми Альстрема, Прадера-Віллі, Ларона та ін.) супроводжуються ожирінням, а

для інших (синдромів Нунан, Ріда, Ноя-Лаксової, Сміта-Лемлі-Опіца та ін.) – зайва маса тіла не характерна [165].

Розвиток ожиріння у чоловіків пов'язують з віковим зниженням секреції тестостерону, а також із порушенням його зв'язування з білками крові, внаслідок чого розвивається дефіцит біологічно активної фракції гормону. За даними Н.А. Feldman et al., рівень біодоступного тестостерону у чоловіків знижується вже з 30-35 років із швидкістю близько 2-3 %, а загального – з 50-55 років на 0,8-1,6 % у рік [166].

Існує думка, що гіпотестостеронемія є стимулюючим чинником росту вісцеральних адипоцитів [167]. Відомо також, що залежність формування ускладнень ожиріння від характеру розподілу жиру є істотною, ніж його зв'язок із ступенем ожиріння. Зокрема, відмічено, що при однакових показниках ІМТ, абдомінальне ожиріння супроводжується вищим ризиком розвитку судинних ускладнень, ніж периферичний його варіант [168, 169].

При цьому необхідно взяти до уваги, що абдомінальне ожиріння є типовим для чоловіків, унаслідок чого його називають андроїдним, а також відоме положення про переважаюче накопичення вісцерального жиру саме при даному типі ожиріння.

Разом з доказами первинності гіпофункції чоловічих статевих залоз у формуванні зайвої маси тіла, факт нормалізації показників тестостерону на тлі зменшення маси тіла у чоловіків є свідченням того, що гормональні порушення при ожирінні є вторинними. На думку деяких дослідників, у міру накопичення жирової тканини фізіологічні особливості адипоцитів, зв'язані з гормональними змінами у вигляді гіперінсулінемії і прішвидшеної продукції кортизолу, а також із зниженням рівнів тестостерону, сприяють певним порушенням ліпідного обміну в печінці і розвитку дисліпопротеїдемії [170, 171].

Таким чином, незважаючи на значний прогрес у вивченні гормональних і метаболічних порушень у чоловіків з ожирінням, деякі аспекти цієї проблеми вимагають подальших досліджень.

4.5.3. Патогенетичні аспекти чоловічого гіпогонадізму. Препубертатні форми патології.

Тестикулярна недостатність (гіпогонадізм) – патологічний стан, пов'язаний з функціональною недостатністю яєчок в результаті їх безпосереднього ураження (первинний, гіпергонадотропний гіпогонадізм) або внаслідок патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (вторинний, гіпогонадотропний гіпогонадізм).

Розрізняють гіпогонадізм уродженого характеру і набутий, який залежно від часу виникнення ділиться на пре- і постпубертатний. Первинний гіпогонадізм може бути наслідком дисгенезії гонад, внутрішньоутробного ураження яєчок при різних інтоксикаціях, інфекційних та інших захворюваннях матері. Набута первинна тестикулярна недостатність розвивається в результаті кастрації, травм, запалення яєчок, ураження їх автоімунним процесом, опромінюванням, дією алкоголю, цитостатиків та інших лікарських засобів.

Вторинний гіпогонадізм розвивається унаслідок ураження гіпоталамо-гіпофізарного нейросекреторного апарату і також може бути уродженим, найчастіше пов'язаним із спадковими дефектами, і набути. До набутого вторинного гіпогонадізму можуть привести пухлини гіпоталамуса і гіпофіза, черепно-мозкові травми, підвищення внутрішньочерепного тиску, інфекції (грип, менінгоенцефаліт та ін.), а також функціональні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи. При цьому клінічні ознаки тестикулярної недостатності нерідко поєднуються з нецукровим сечовиснаженням, аносмією, гіперглікемією, порушеннями термостатичної регуляції. Нерідко причини вторинного гіпогонадізму – гіперпролактинемія і приймання лікарських засобів (естрогену, аналогів гонадоліберину).

У сучасних класифікаціях разом із вказаними формами виділяють гіпогонадізм, пов'язаний з нечутливістю до андрогенів [172]. Виділяють також перинатальний детермінований гіпогонадізм, який можна віднести до нормогонадотропної гіпофункції сім'яників, і корелятивний гіпогонадізм, клінічним критерієм якого є наявність супутніх захворювань.

Клінічні прояви чоловічого гіпогонадізму визначаються характером патології, ступенем недостатності андрогенів, а також віком, в якому вона з'являється. Розрізняють допубертатні (препубертатні) і постпубертатні форми первинного і вторинного гіпогонадізму.

Діагностика гіпогонадізму при вираженій його симптоматиці не представляється складною, особливо на пізніх етапах статевого дозрівання. Уроджені і набуті ураження системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади в допубертатному періоді характеризуються вираженим недорозвитком статевих органів і вторинних статевих ознак. Проте при цьому певні труднощі представляє диференціальна діагностика первинних і вторинних форм тестикулярної недостатності, що є необхідним для вирішення питання про тактику лікування.

Клінічний алгоритм для виявлення осіб з чоловічим гіпогонадізмом і встановленнями генезу патології розроблені А.Н. Демченко [173]. Для первинного препубертатного гіпогонадізму характерні євнухоїдно-гіноїдна статура, збільшення розмірів кистей і стоп, субакромегалоїдність, недостатнє обволосіння обличчя, пахвових западин і лобка, зменшення розмірів статевого члена на тлі вираженої гіоплазії яєчок з щільною їх консистенцією. Статура частіше з євнухоїдно-інфантильними пропорціями.

Вторинному препубертатному гіпогонадізму властиве гіноїдно-євнухоїдна статура із зменшенням розмірів кистей і стоп, субнаноїдність з вираженою фемінізацією морфотипу, гіпотрофією статевого члена і наявністю транзиторного фімозу. Яєчка мають в'ялу консистенцію і підтягнуті до пахових кілець.

Крім оцінки клінічних даних, проводиться визначення рівнів статевих і гонадотропних гормонів крові. Згідно з алгоритмом гормональної діагностики, що існує в даний час, у випадках первинного гіпогонадізму, відмічається збільшення вмісту в крові ФСГ і ЛГ [174].

При вторинному гіпогонадізмі і затримці статевого розвитку гонадотропіни можуть бути як понижені, так і знахо-

дитися в межах норми. У недостовірних випадках необхідне проведення функціональних проб з хоріонічним гонадотропіном, з кломіфеном, з багаторазовим введенням гонадоліберину.

Найчастішими причинами первинного гіпогонадізму у дітей є первинна уроджена аплазія і гіпоплазія яєчок, атрофія яєчок травматичного характеру, зокрема після хірургічного лікування крипторхізму, і пов'язана із запальним процесом (орхітом).

Хлопчики з синдромом анорхізму, за винятком недорозвитку геніталій і відсутності вторинних статевих ознак, до 14-річного віку майже нічим не відрізняються від здорових однолітків. Характерний вигляд у таких підлітків формується після 14 років, коли стають помітними явища гіпогеніталізму і недостатній розвиток вторинних статевих ознак, істотно змінюються пропорції тіла, відбувається поступове накопичення жиру в ділянці грудей, живота і стегон. Шкіра хворих бліда, суха, пастозна, м'язова сила понижена. У молодих кастрованих чоловіків виявляється зниження вмісту в крові холестерину, а концентрація різних ліпідів і їх співвідношення близькі до аналогічних показників у жінок репродуктивного віку [175].

Передбачається, що така особливість ліпідного обміну у хворих з гіпогонадізмом перешкоджає розвитку атеросклерозу, проте це питання до сьогодні остаточно не вирішене.

Вторинний або гіпогонадотропний гіпогонадізм може бути пов'язаний з ізольованим дефіцитом продукції гонадотропнів, зумовленим пошкодженням гіпофіза або гіпоталамуса. Цей варіант гіпогонадізму може формуватися в результаті шкідливих дій на гіпоталамо-гіпофізарну систему різних несприятливих чинників до народження (захворювання матері, токсикоз вагітності, професійні шкідливості та ін.), а також інтранатальної патології.

Тотальний дефіцит гонадотропних гормонів клінічно проявляється всіма класичними ознаками препубертатного гіпогонадізму: вираженим недорозвитком первинних і вторин-

них статевих ознак, псевдокрипторхізмом, істотним зменшенням розмірів яєчок і м'якою їх консистенцією, гіноїдними пропорціями тіла.

Якщо у хлопчиків з синдромом гіпоплазії яєчок в препубертатному віці, а іноді до 14-16 років, окрім недостатності генітальних ознак, немає симптомів гіпогонадізму, то у осіб з ізольованим гіпогонадотропним гіпогонадізмом відмічається порівняно раннє формування євнухоїдної зовнішності. Жирова клітковина відкладається переважно за жіночим типом. У хлопчиків до 13 років маса тіла зайва із-за жиру, надалі вона відносно зменшується за рахунок значного відставання в розвитку м'язів, що знаходяться під контролем андрогенів. У багатьох хворих жир відкладається в ділянці грудей, що створює картину помилкової гінекомастії. Одним із поширених варіантів природженого ізольованого дефіциту гонадотропних гормонів є синдром Каллманна, до особливостей якого належить аносія або гіпосмія. Досить рідкісною формою вторинного гіпогонадізму є синдром Паскуаліні, при якому існує ізольований дефіцит ЛГ. До спадкових форм вторинного гіпогонадізму належать також описані нижче синдроми Прадера-Віллі, Лоренса-Муна-Барда-Бідля та інші (див. розділ «Природжені і спадкові синдроми, що супроводжуються ожирінням»).

До затримки статевого розвитку і гіпогонадізму може привести гіперпролактинемія, що виникає в препубертатному і пубертатному періодах. При цьому механізм розвитку гіпогонадізму зумовлений порушенням секреції гонадотропін-рилізінг-гормону, наслідком чого є зниження продукції гонадотропнів і зменшення вмісту в крові тестостерону.

При адипозогенітальній дистрофії, що об'єднує різні клінічні варіанти вторинного гіпогонадізму, в патологічний процес залучаються не тільки структури, які регулюють і здійснюють продукцію і секрецію гонадотропних гормонів, але і відділи гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, що відають жировим обміном й іншими функціями. До даної патології нерідко неправочинно відносять хлопчиків із затримкою статевого

дозрівання, що перебігає на фоні ожиріння, тобто з помилковою адипозогенітальною дистрофією, а також ті випадки пубертатно-юнацького диспітуїтаризму, які виявляються недорозвитком статевих органів. Для адипозогенітальної дистрофії, разом з ожирінням, гіпогеніталізмом і відсутністю вторинних статевих ознак, характерна затримка росту. Наявність цих же симптомів, крім затримки росту, характерна хворим з помилковою адипозогенітальною дистрофією. У хлопців із диспітуїтаризмом, як правило, нормальна або навіть збільшена довжина тіла, виражене вторинне обволосіння, меншою мірою знижений базальний рівень тестостерону в крові.

В основі вибору методів лікування і термінів терапевтичного втручання у хворих з препубертатним гіпогонадизмом лежить суворе диференціювання порушень репродуктивної системи і з'ясування патогенезу тестикулярної недостатності. Первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм вимагає замісної терапії препаратами андрогенів. Такими є тестостерон-пропіонат, тестенат, сустанон-250, омнадрен-250, тетростерон. Коли екстрагенітальні прояви відсутні, лікування андрогенами починають з 14-15 років, що дозволяє попередити зупинку росту. У тих же випадках, коли дефіцит андрогенів несприятливо відбивається на формуванні статури і рості статевого члена, препарати андрогенів призначаються з 11-12 річного віку.

Лікування хворих з гіпогонадотропним гіпогонадизмом спрямоване на стимуляцію функції яєчок і включає заходи, які сприяють відновленню функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарної системи. Для цього використовують хоріонічний гонадотропін. На відміну від первинного гіпогонадизму, терапія вторинних форм патології (гіпогонадотропного гіпогонадизму) повинна починатися якомога раніше, тобто відразу після встановлення діагнозу [175]. Діагностика патологічного процесу, який лежить в основі ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи (травми головного мозку, запальні процеси та ін.), розширює можливості

етіотропного лікування хворих з гіпогонадотропним гіпогонадизмом (протизапальні, дегідратаційні, розсмоктувальні).

Існує думка, що більш виражений вплив на маскулінізацію організму й інкреторну функцію яєчок у хворих з вторинним гіпогонадизмом спостерігається в тих випадках, коли терапія хоріонічним гонадотропіном починається у віці 14-15 років [176].

4.5.4. Віковий дефіцит андрогенів

Для позначення недостатності андрогенів у чоловіків зрілого віку використовують різні терміни. З погляду експертів Міжнародного товариства із вивчення старіння у чоловіків (The International Society for The Study of the Aging MALE-ISSAM), терміни «андропауза» і «чоловічий клімакс» є біологічно неправильними і клінічно неприйнятними. У 2002 році на конференції ISSAM в Берліні запропоновано термін «пізній гіпогонадизм чоловіків» (Late-Onset Hypogonadism in MALE-LOH). У англійській літературі синонімами цього поняття є ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) і PADAM (Partial Androgen Deficiency of Aging Male).

Згідно з рекомендаціями ISSAM, ADAM – це біохімічний синдром, який виникає в зрілому віці і характеризується недостатністю андрогенів в сироватці крові, супроводжується (або не супроводжується) зниженням чутливості організму до андрогенів, що може призвести до значного погіршення якості життя і несприятливо позначитися на функціях багатьох систем організму.

На відміну від жінок, у чоловіків не спостерігається різкого завершення репродуктивної функції, але відбувається поступове зниження рівня тестостерону, починаючи з 30-40 років. Вікове зниження рівня тестостерону обумовлене такими чинниками, як первинне ураження яєчок в результаті зменшення їх кровопостачання, зменшення числа рецепторів клітин Лейдіга і підвищення їх резистентності до ЛГ. З віком знижується вміст в крові біологічно активного тестостерону за рахунок підвищення рівня ТЕЗГ.

Терміни інволютивних процесів індивідуально коливаються залежно від способу життя, перенесених захворювань, клімату та інших чинників. Останніми роками спостерігається збільшення тривалості статевого життя в середньому на 10-12 років у чоловіків і на 7-8 років у жінок. Це приводить до продовження так званого інволюційного періоду сексуальності у чоловіків. Якщо у жінок клімакс чітко пов'язаний з втратою репродуктивної здатності, фертильність у чоловіків може зберігатися до глибокої старості. Проте не можна запевняти наявність певної перебудови чоловічого організму в літньому віці, для позначення якої раніше використовувався термін «чоловічий клімакс». Існувало також поняття «патологічний чоловічий клімакс», коли мають місце певні симптоми з боку нервової, серцево-судинної, ендокринної та інших систем. На терміни настання клімаксу впливають багато ендогенних і екзогенних чинників: уроджена недостатність нейроендокринної регуляції статевих функцій, порушення статевого дозрівання, гіпогонадізм, крипторхізм та ін.

Значний внесок в зниження секреції тестостерону вносить супутня патологія, зокрема, ГХ, ЦД, атеросклероз, всі види кастрації (травматична, хірургічна, медикаментозна, променева), іонізуюча радіація, алкогольна та інші хронічні інтоксикації. На рівень тестостерону в крові здатні впливати багато лікарських препаратів, механізми несприятливих їх впливів різні.

Так, цитостатики пригнічують сперматогенез, барбітурати і верапаміл, а також стероїди анаболізму викликають зниження продукції гонадотропінів. H_2 -гістаміноблокатори є конкурентними інгібіторами андрогенових рецепторів [177]. Діуретики і серцеві глікозиди, які часто використовують в клініці внутрішніх хвороб, також можуть індукувати чоловічий гіпогонадізм. Зокрема, здатність блокувати рецептори до андрогенів має верошпирон, а гальмування синтезу гонадотропінів спостерігається при прийманні дигоксину. У прогресуючому з віком дефіциті тестостерону істотну роль відіграють β -адреноблокатори, антигіпертензивні засоби, нейролептики, нітрати, глюкокортикоїди.

Патобіохімічним тлом, на якому розвивається чоловічий клімакс, є зниження продукції тестостерону та інших чоловічих статевих гормонів, а також підвищення концентрації в крові естрогену і порушення андрогено-естрогенного балансу.

Старіння чоловічого організму супроводжується зміною рівнів інших гормонів в крові. Знижуються рівні дегідроепіандростерону, андростендіону, мелатоніну, трийодтироніну, підвищується продукція тироліберину і ТТГ, а також пролактину. У хворих з віковим дефіцитом андрогенів спостерігається збільшення активності 5 α -редуктази і ароматази, а також, відповідно, підвищення концентрації 5 α -дигідротестостерону і 17 β -естрадіолу [178].

Збільшення активності 5 α -редуктази і ароматази обумовлене порушенням розвитку клітин на тестостеронозалежному етапі і спрямоване на компенсацію недостатності мітогенної дії тестостерону, що супроводжується гіперплазією тканин, які містять ці ферменти. Реалізацією цих ефектів є розвиток ожиріння і доброякісної гіперплазії передміхурової залози. 5 α -дигідротестостерон індукує синтез інсуліноподібних чинників росту, епідермального чинника росту, чинника росту фібробластів [179].

Можна було б припустити, що зниження секреції тестостерону повинне супроводжуватися посиленням секреції гонадотропінів, проте в більшості випадків цього не відбувається, оскільки підвищення швидкості перетворення тестостерону в естрадіол в периферичних тканинах приводить до збільшення концентрації в крові загального естрадіолу. Оскільки естрадіол за механізмом зворотного зв'язку пригнічує секрецію ЛГ і ФСГ, рівні гонадотропінів не досягають очікуваних високих значень.

Вивченню вікових змін в чоловічій статевій системі приділяється значно менше уваги, ніж проблемам клімактеричного періоду у жінок. Як вважає А. Верткін і С. Калинченко: «... за останні роки про чоловічий перехідний період відомо стільки ж, скільки було відомо про жіночий 30 років тому» [177].

Аналіз сучасних даних про поширення гіпогонадізму серед чоловіків літнього віку і про симптоматику, пов'язану з дефіцитом чоловічих статевих гормонів, провів в 2003 році Інститут медицини США (Institute of Medicine. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Committee on Assessing the Need for Clinical Trials of Testosterone Replacement Therapy. National Academies Press, 2003). Вказано, що справжні дані про поширення гіпогонадізму невідомі, і, ймовірно, її значення занижені. Однією з причин такого положення є відсутність чітких стандартів діагностики гіпогонадізму. Недостатньо обгрунтовано використання для діагностики чоловічого гіпогонадізму значень концентрацій загального і вільного тестостерону. Підтверджена необхідність обліку симптомів гіпогонадізму, а не тільки рівня тестостерону. Разом з тим, звернено увагу на те, що багато симптомів цього захворювання неспецифічні. У звіті Інституту медицини США відмічено, що ризик і користь від замісної терапії тестостероном у чоловіків літнього віку з гіпогонадізмом повинні бути підтверджені тривалими клінічними дослідженнями, проведеними на великих вибірках хворих.

Дослідження, які з'явилися після публікації в 2003 році вказаного звіту, розширюють наші уявлення про зв'язок тестостерону з різними процесами, що впливають на стан здоров'я чоловіків літнього віку, про взаємозв'язок гіпогонадізму з метаболічним синдромом.

У огляді, опублікованому в 2005 році, зроблено висновок, що зв'язок між гіпогонадізмом і метаболічним синдромом є встановленим фактом, так що його критерієм у чоловіків може служити і низький рівень тестостерону. Це підтверджується дослідженнями, в яких відмічена позитивна кореляція між концентрацією тестостерону і чутливістю до інсуліну, а також негативна кореляція між концентрацією тестостерону і резистентністю до інсуліну [180]. З концентрацій тестостерону негативно корелюють і такі показники, як маса тіла, значення відношення талія/стегна, відсоток вмісту жиру в організмі [180, 181].

У Массачусетському проспективному дослідженні у 1156 чоловіків 40-70 років виявлено кореляцію між низькими рівнями вільного тестостерона і ЦД II типу [182]. Відмічено також, що поширення дефіциту андрогенів на початку дослідження склало 6 %, а через 7,0-10,4 років спостереження підвищилося до 12,3 %. У цьому дослідженні наочно продемонстрована роль вікових гормональних змін, тобто зниження секреції тестостерону, в розвитку інсулінорезистентності і ЦД II типу.

Думка про те, що тестостерон підвищує ризик захворювань серця, пов'язана з більшою їх поширеністю у чоловіків порівняно з жінками. Проте є дані про позитивну кореляцію між концентрацією тестостерону і рівнем ЛПВЩ і негативною – з вираженістю АГ, рівнем гіперліпідемії і протромботичних чинників. Відмічено, що концентрація тестостерону негативно корелює з товщиною комплексу інтима/медіа, числом атеросклерозних бляшок в артеріях [181] і позитивно корелює з системними судинними реакціями [183].

Разом з ожирінням і патологією серцево-судинної системи, віковий гіпогонадизм у чоловіків проявляється такими синдромами [184]:

а) психоемоційним: зниження здібності до продуктивного мислення, ослаблення пам'яті і уваги, підвищена дратівливість і стомлюваність, погіршення загального самопочуття і зниження працездатності;

б) вегетосудинним: відчуття жару («приливи»), коливання АТ, запаморочення, раптова гіперемія обличчя і верхньої частини тулуба;

в) сексуальним: зміна лібідо (зниження, відсутність, збочення), зниження ерекцій, збільшення тривалості статевого акту аж до анеякуляторного феномена, зниження оргастичних відчуттів;

г) соматичними: остеопороз, збільшення вісцерального ожиріння, гінекомастія, зниження м'язової маси і фізичної сили, стоншення і атрофія шкіри;

д) уrogenітальним: симптоми обструкції нижніх сечовивідних шляхів (доброякісна гіперплазія передміхурової залози)

зи), атонія мошонки, гіпотонія яєчок, атонія передміхурової залози.

Віковий дефіцит андрогенів, згідно з рекомендаціям ISSAM, підтверджується зниженим вмістом в крові загального і вільного тестостерону (нижче 11 нмоль/л і 255 пмоль/л відповідно). При цьому вказується, що на сьогодні не встановлено, який саме рівень тестостерону в сироватці крові є критерієм недостатності андрогенів, хоча в цілому вважається, що зниження його на два стандартні відхилення від норми для молодих чоловіків є патологічним значенням [172].

Методом корекції гормональних порушень у чоловіків з віковим дефіцитом андрогенів є замісна терапія препаратами тестостерону.

Ефективність терапії оцінюють за динамікою клінічних проявів. На сьогодні відсутня єдина точка зору про вплив гіпогонадізму і замісної терапії андрогенами на частоту доброякісної гіпертрофії або раку передміхурової залози. Накопичений фактичний матеріал свідчить про те, що замісна терапія може ослаблювати вираженість деяких компонентів метаболічного синдрому, проте результати цих досліджень неоднорідні. Для з'ясування ролі андрогенозамісної терапії в нормалізації маси тіла і ослабленні проявів метаболічного синдрому необхідне проведення додаткових досліджень.

4.6. Гіперпролактинемія

Пролактин – це поліпептидний гормон, синтез якого відбувається в лактотрофах аденогіпофіза, які складають від 11 до 29 % його клітин, число яких не змінюється з віком [185]. Джерелом синтезу пролактину може бути також велика кількість тканин організму: нейрони головного мозку, епітелій слизних, статевих і молочних залоз, тимус, лімфатичні вузли, міометрій, децидуальні і фібробластні клітини та ін. [186].

Секреція пролактину знаходиться під складним нейроендокринним контролем, в якому беруть участь різні за своєю

природою агенти: нейропептиди, біологічно активні нейропептиди, гормони периферичних ендокринних залоз. Головним пролактин-інгібувальним чинником є дофамін, який синтезується в гіпоталамусі. Ступінь гіперпролактинемії не завжди корелює з клінічними проявами, що пояснюється гетерогенністю циркулюючого в крові пролактину. Відомо про існування різних молекулярних форм пролактину, при цьому біологічна активність великомолекулярного пролактину (big-big пролактину) вкрай низька, чим пояснюється відсутність у жінок повного клінічного симптомокомплексу галактореї-аменореї навіть при значному підвищенні рівня пролактину крові.

Гіперпролактинемія може бути проявом як самостійного гіпоталамо-гіпофізарного захворювання, так і одним з найпоширеніших синдромів при різних ендокринопатіях, соматогенних і нервово-психічних порушеннях. Причини, які призводять до гіперсекреції пролактину, поділяються на фізіологічні, патологічні і фармакологічні.

У фізіологічних умовах стимуляція синтезу пролактину спостерігається під час сну, гіпоглікемії, фізичного навантаження, психологічного стресу, подразнення соска молочної залози, приймання білкової їжі, в період вагітності.

Патологічні причини гіперпролактинемії включають захворювання гіпоталамуса (пухлини і псевдопухлини, артеріо-венозні пороки, опромінювання, пошкодження ніжки гіпофіза та ін.), гіпофіза (пролактиноми, змішані аденоми, які продукують пролактин, та ін.), а також ряд інших захворювань. Серед них можна виділити ендокринну патологію (первинний гіпотиреоз, хвороба Кушинга, синдром Штейна-Левенталя, акромегалія, пухлини, що продукують естроген та ін.), цироз печінки, хронічну ниркову недостатність, пошкодження грудної клітки, хронічний простатит.

До гіперсекреції пролактину призводить приймання різних фармакологічних препаратів. До них належать інгібітори рецепторів дофаміну: нейролептики (галоперидол, сульпірид, пимозид), протиблювотні засоби (метоклопрамід,

домперидон). Інгібітором синтезу дофаміну є метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид. Резерпін підвищує рівень пролактину крові, вичерпуючи центральні катехоламінові запаси дофаміну, а опіатні алкалоїди – за рахунок пригнічення метаболізму дофаміну і його секреції в серединному підвищенні.

Препаратами, які порушують синтез і метаболізм дофаміну, є антагоністи гістаміну H_2 -рецепторів, трициклічні антидепресанти, інгібітори захоплення моноамінооксидази (амітриптилін, доксерін, імпрамін), а також стимулятори серотонінергічної системи (амфетаміни, галюциногени) і антагоністи кальцію, зокрема, верапаміл. Ефект естрогену на секрецію пролактину зумовлений їх прямою стимулювальною дією на лактотрофи, а також здатністю знижувати активність дофаміну.

Пацієнти з помірним підвищенням пролактину крові, у яких виключені всі можливі причини його гіперпродукції, належать до ідіопатичної гіперпролактинемії. Однією з можливих причин ідіопатичної гіперпролактинемії може бути синтез антитіл до пролактину і лактотрофії.

Гіперпролактинемічні стани, зумовлені різними причинами, мають істотні особливості клінічної симптоматики. Найвиразніший і повний симптомокомплекс спостерігається при пролактиномах, який найчастіше зустрічається у жінок. Середній вік жінок при розвитку захворювання – 25-30 років, чоловіків – 45-50 років.

Типовими скаргами жінок з пролактиномами є безпліддя, викидні на ранніх термінах вагітності, а також менструальна дисфункція – від опсоолігоменореї до аменореї, частіше вторинної.

Маніфестним симптомом гіперпролактинемії може бути галакторея, ступінь якої варіює від сильної спонтанної до одичних крапель, що з'являються при сильному натисканні на соски молочних залоз.

У більшості жінок знижується лібідо, відсутній оргазм, розвивається сухість піхви. Нерідко спостерігається над-

мірний ріст волосся на обличчі, кінцівках, по білій лінії живота, але вираженість обволосіння невелика.

Неврологічна симптоматика (головний біль, запаморочення, порушення функції зорових нервів) спостерігається, як правило, при макропролактиномах.

Проявом гіперпролактинемічного гіпогонадізму служить гіоплазія матки і зменшення розмірів яєчників, проте нерідко, особливо при нерізко вираженому підвищенні пролактину крові, гіоплазія внутрішніх геніталій відсутня, а яєчники виявляються збільшеними за рахунок їх дрібнокістозного переродження.

Симптоматична гіперпролактинемія може не супроводжуватися клінікою гіпогонадізму. У розвитку останнього головну роль можуть відігравати гормональні порушення, зумовлені основним захворюванням.

Клінічні прояви медикоментозної гіперпролактинемії варіюють від галактореї і (або) порушень менструального циклу до типового синдрому персистоючої галактореї-аменореї.

При первинному гіпотиреозі прояви гіперпролактинемії різні залежно від часу розвитку патології щитоподібної залози. У жінок гіпотиреоз, який розвинувся в допубертатний період, може поєднуватися з галактореєю і передчасним статевим дозріванням (синдром Ван-Віка-Грамбаха). У молодих жінок первинний гіпотиреоз, який супроводжується гіперпролактинемією, проявляється галактореєю і менструальними порушеннями аж до розвитку стійкої аменореї.

У чоловіків розвиток гіперпролактинемічного гіпогонадізму пов'язаний, як правило, з пролактиномою, при цьому в клінічній картині може переважати неврологічна симптоматика. Галакторея у чоловіків спостерігається рідко, до типовіших симптомів належить гінекомастія. Основними скаргами чоловіків з пролактиномами є імпотенція і зниження лібідо.

До типових метаболічних ефектів, пов'язаних з гіперпролактинемією, належить підвищення активності β -клітин підшлункової залози і розвиток інсулінорезистентності [187, 188].

Взаємозв'язок пролактину і секреції інсуліну підтверджується (у експериментальних умовах) знаходженням імунореактивного пролактину в цитоплазмі β -клітин підшлункової залози [189].

Якщо в ранніх описах синдрому персистуючої галактореї-аменореї підкреслювалося виснаження хворих на тлі сильної галактореї – «молочна сухотка», то в сучасних умовах, навпаки, ожиріння відносять до типових проявів різних гіперпролактинемічних станів [190].

Патогенетичний зв'язок ожиріння з гіперпролактинемією висвітлюється по-новому з появою даних про те, що в гіпоталамусі сконцентровані нейрони, що синтезують нейропептиди, які, потрапляючи в загальний кровотік, можуть впливати на жировий і інші види обміну речовин. До них належать галанін (пептид із 29 амінокислотних залишків), що є фізіологічно активною речовиною, який стимулює апетит. Нейропептиди знаходяться у функціональній взаємодії з системою нейротрасмітерів. Так, виявлено інгібування синтезу галаніну в гіпоталамусі під впливом дофаміну [191]. Відмічено також, що бромкриптин, який є агоністом дофаміну, пригнічує експресію гена галаніну в гіпофізі [192].

За даними И.И. Дедова і Г.А. Мельниченка [185], надмірну масу тіла виявлено у 49 % хворих з гіперпролактинемічним гіпогонадизмом. Збільшення маси тіла на 8-22 кг у 13 з 42 пацієнток з пролактиномами відмічено Y. Greenman et al. [193]. Разом з тим, існує думка і про відсутність взаємозв'язку між гіперпролактинемією і збільшенням маси тіла [194].

Не можна не погодитися з думкою Р.М. Курляндской і Т.И. Романцовой, що гіпоестрогенія, пов'язана з гіперпролактинемією, викликає зміни ліпідного спектра, аналогічні спостережуваним у жінок в менопаузі [195]. У обстежених авторами 48 жінок з гіперпролактинемією в 18 випадках відмічено ожиріння, гіперліпідемія виявилася переважно вираженою при пухлинних формах гіперпролактинемії. Звернено увагу і на те, що терапія агоністами дофаміну призводить не тільки до зниження пролактину, купірування галактореї і віднов-

лення фертильності, але і до достовірного зниження маси тіла, а також нормалізації основних показників ліпідного обміну. Надмірна маса тіла виявлено у половини з 130 хворих з патологічною гіперпролактинемією А.А. Осиповой і В.П. Сметник [196], при цьому абдомінальний тип ожиріння достовірно частіше зустрічався у хворих з пухлинним генезом гіперпролактинемії. Відмічено також виражений пролактинінгібувальний ефект достинексу і пов'язане з ним достовірне зменшення маси тіла у обстежених хворих з ожирінням.

Таким чином, за походженням гіперпролактинемія є надзвичайно гетерогенним станом, який може сприяти зміні маси тіла у бік її збільшення. Цьому ж сприяють і деякі ендокринні захворювання, які є причиною надлишку продукції пролактину. В зв'язку з цим підвищений рівень пролактину крові у хворих з ожирінням може бути одним з маркерів різних ендокринних порушень, характер яких вимагає уточнення з метою призначення адекватного лікування.

Лікування хворих з синдромом гіперпролактинемії спрямоване на нормалізацію рівня пролактину, відновлення менструального циклу і фертильності, усунення ендокринно-обмінних порушень. З цією метою призначається медикаментозна терапія агоністами дофамінових рецепторів, до яких належать бромокриптин і його аналоги, абергін, квінаголід (норпролак), каберголін (достинекс). Тривалість лікування визначається індивідуально, залежно від причини, через яку пов'язаний розвиток гіперпролактинемії. Хірургічне лікування показано лише при макропролактиномах з прогресуючим зростанням пухлини.

4.7. Гіпотиреоз

Синдром гіпотиреозу зумовлений стійким зниженням функціональної активності щитоподібної залози і зменшенням дії тиреоїдних гормонів на тканини-мішені.

Основні гормони щитоподібної залози, що розташована на передній поверхні верхньої частини трахеї і є одним з най-

більших ендокринних органів, – тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3). Необхідною їх складовою частиною є йод, який надходить в організм з їжею і водою у вигляді йодидів.

Процеси синтезу і секреції T_3 і T_4 регулюються ТТГ аденогіпофізу, що знаходиться під контролем гіпоталамічних гормонів. Стимулювальною дією володіє ТРГ, інгібувальною – соматостатин. Тиреоїдні гормони забезпечують ріст і розвиток плода, чинять істотний вплив на роботу центральної нервової системи, серцево-судинної, дихальної систем, на шлунково-кишковий тракт, ендокринні залози, кісткову тканину, скелетні м'язи. У зрілому організмі на перший план виступають метаболічні ефекти тиреоїдних гормонів, які підсумовуються в так званий калоригенний ефект – підвищення основного обміну за рахунок збільшення споживання кисню і теплопродукції.

Крім фолікулярних клітин, які продукують T_3 і T_4 , в щитоподібній залозі присутні (у набагато меншій кількості) парафолікулярні клітини, в яких виробляється поліпептид кальцитонін. Цей гормон, що не містить йоду, відіграє важливу роль в регуляції рівня кальцію в кістковій тканині і крові.

Гормони щитоподібної залози чинять значний вплив на всі види обміну речовин, у тому числі і на жировий обмін [197, 198]. Порушуючи симпатичну нервову систему, вони приводять до збіднення печінки глікогеном, що стимулює мобілізацію жиру. Крім того, тиреоїдні гормони безпосередньо впливають на вихід жиру з жирової тканини, внаслідок чого резервний жир використовується як енергетичний матеріал. Тиреоїдні гормони стимулюють термогенез, що приводить до зниження маси тіла у хворих з компенсованим гіпотиреозом.

Роль щитоподібної залози в жировому обміні підтверджується тим, що при введенні тироксину зменшується вміст жиру в тканинах і прискорюється дегідрогенізація жирних кислот. При недостатньому вмісті в організмі тиреоїдних гормонів, навпаки, розвивається виражена гіперліпемія і гіперхолестеринемія, посилюється відкладення жиру в тканинах

[199]. В процесі адаптації до обмеження споживання їжі знижується рівень трийодотироніну, тоді як при переїданні рівень цього гормону в крові підвищується [200]. Вказані зміни тиреоїдного статусу розглядаються як пристосувальна реакція, що сприяє підтримці стабільної маси тіла [201, 202].

Існує думка, що роль пониженої продукції тиреоїдних гормонів у формуванні ожиріння невелика [203]. Дане положення ґрунтується на тому, що в умовах гіпотиреозу страждають не тільки катаболічні, але і анаболічні процеси. На думку Л.Б. Сейленс [204] «... в тих рідких случаях, когда причиной ожирения является гипотиреоз, ожирения выражено обычно незначительно и ликвидация гормональной дисфункции сопровождается восстановлением нормальной массы тела». Слід враховувати також і те, що певне значення в збільшенні маси тіла у хворих з гіпотиреозом має властива даному захворюванню затримка в організмі рідини. Субклінічний гіпотиреоз, на думку М. Sheikh, не може розглядатися як самостійна причина збільшення маси тіла, оскільки нормалізація рівня тиреотропного гормону під впливом тривалого приймання тироксину не змінює масу тіла хворих [205]. Кажучи про зв'язок ожиріння з гіпотиреозом, слід враховувати можливість їх співіснування і в тих випадках, коли ожиріння пов'язане з іншими етіологічними чинниками, а надлишок маси тіла зберігається і після ліквідації гіпотиреозу.

Дані про вміст в крові тиреоїдних гормонів у осіб з ожирінням, а також думки про те, чи вважати ці зміни первинними, чи вони є наслідком ожиріння, неоднозначні. В зв'язку з цим заслуговує уваги пояснення даного положення, наведеного Д.Я. Шурыгиным і співавт. [45]. На їх думку, «... основная ошибка большинства исследователей заключается в том, что изучение функции щитовидной железы они проводили, прежде всего, без учета формы ожирения, а также стадии и длительности заболевания».

Визнаючи те, що випадки ожиріння, пов'язані з гіпофункцією щитоподібної залози як самостійною його причиною, не такі численні, все одно слід звернутися до клініко-діагностич-

них аспектів гіпотиреозу. Діагностика цього захворювання, особливо на ранніх етапах його розвитку, достатньо складна унаслідок великої різноманітності симптомів, які можуть ховатися під масками інших захворювань. До найбільш типових скарг хворих з гіпотиреозом належать набряки, сонливість, м'язова слабкість, адинамія, мерзлякуватість, запори, зниження пам'яті. Набрякання обличчя – один з найбільш ранніх і поширених симптомів. Як правило, набряки виявляються спочатку тільки вранці, але з часом вираження набряків наростає і вони виявляються одутлістю обличчя, пастозністю гомілок, потовщенням язика і появою відбитків зубів на його бічних поверхнях, осиплістю голосу. Особливістю набряків є їх незвичайна щільність за рахунок високого вмісту в тканинах мукополісахаридів, що затримують рідину.

Характерною для гіпотиреозу ознакою є сухість шкіри, яка прогресивно наростає за відсутності лікування. Нерідко виявляється жовтизна шкірних покривів, спочатку долонь, потім обличчя. Однією з типових ознак захворювання є випадання волосся на голові, причому в деяких випадках це може бути одним з перших його проявів.

Тони серця стають глухими, розвиваються брадикардія, атонія шлунково-кишкового тракту, зменщується швидкість ниркового кровотоку.

Хворі з гіпотиреозом, незалежно від віку, відзначають також наростаюче зниження пам'яті, мерзлякуватість, у жінок порушується менструальний цикл. Вони стають млявими, загальмованими, втрачають інтерес до життя.

У літньому віці гіпотиреоз часто перебігає без виражених клінічних симптомів, що викликає серйозні діагностичні труднощі і розширює показання до визначення вмісту в крові тиреоїдних гормонів і ТТГ. Раннім проявом гіпотиреозу у літніх людей є серцево-судинні порушення.

Однією з причин переходу субклінічної форми гіпотиреозу в його маніфестну форму, особливо у немолодих хворих, є приймання різних йодовмісних лікарських препаратів і рен-

теноконтрастних засобів [206]. Деякі препарати знижують вміст вільного трийодотироніну до значень, які можуть свідчити про наявність гіпотиреозу. Це стосується, зокрема, β -адреноблокаторів (пропранолол, обзидан), які інгібують 5'-дейодазу типу 1, що контролює конверсію тироксину в трийодотиронін.

В більшості випадків гіпотиреоз є первинним, в його розвитку переважну роль відіграє автоімунний тиреоїдит. Це захворювання може бути уродженим, а також пов'язаним з хірургічним або іншими методами лікування захворювань щитоподібної залози. При первинному гіпотиреозі рівні трийодотироніну і тироксину понижені, а тиреотропного гормону – підвищені. Тиреоїдна недостатність, пов'язана з пониженою продукцією тиреотропного гормону унаслідок різних уражень гіпофіза і гіпоталамуса, розглядається, відповідно, як вторинний і третинний гіпотиреоз. До розвитку вторинного гіпотиреозу можуть привести анатомічні або структурні зміни передньої частки гіпофіза, третинного – дефіцит стимулювальних впливів тиреотропін-релізінг гормону на секрецію ТТГ, що викликає порушення судинних і/або нервових зв'язків з мозком на рівні ніжки гіпофіза, гіпоталамуса або позагіпоталамічних ділянок центральної нервової системи. Причини вторинного гіпотиреозу різноманітні і включають пухлини гіпофіза (краніофарингіома, соматотропінома, пролактинома, гліома, менінгіома та ін.), крововиливи та ішемічні зміни в гіпофізі, інфекційні процеси, опромінення і хірургічне втручання. При цьому у формуванні надмірної маси тіла можуть брати участь і інші гормональні порушення, зокрема, недостатня продукція соматотропного і гонадотропних гормонів. Лабораторно ця форма гіпотиреозу характеризується зниженням вмісту в крові як тиреотропного, так і тиреоїдних гормонів (трийодотироніну і тироксину). Третинний гіпотиреоз може бути пов'язаний з менінгітом, енцефалітом, пухлинним і іншими видами уражень гіпоталамуса, а також може стати симптомом спадкового захворювання. Прикладом уродженої неповноцінності гіпоталамічних структур

як причини функціональної недостатності щитоподібної залози є описаний нижче синдром Бімонда (ожиріння, гіпотиреоз, гіпогонадизм, відставання психічного розвитку).

Лабораторні дані, властиві третинному гіпотиреозу, схожі з такими при вторинному його варіанті. Для розмежування цих форм патології проводиться проба з тиреоліберином: якщо у відповідь на його введення підвищується рівень тиреотропного гормону в крові, це підтверджує діагноз третинного гіпотиреозу.

В окрему групу можна виділити так званий периферичний гіпотиреоз, зумовлений резистентністю периферичних тканин до тиреоїдних гормонів або утворенням до них антитіл. Описаний також синдром низького трийодотироніну, пов'язаний з порушенням в периферичних тканинах конверсії тироксину в трийодотиронін. При цьому рівень трийодотироніну в крові понижений, а тироксину – в межах норми або навіть підвищений.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи певною мірою залежить від лептину, що чинить вплив на секрецію тиреоліберину (ТРГ) [207, 208]. Зниження рівня лептину у відповідь на голодування супроводжується зменшенням рівня трийодотироніну крові, разом з тим введення лептину голодуючим мишам нормалізує тиреоїдний статус. Ці дані дозволяють вважати, що лептин є посередником реакції тиреоїдної системи на обмеження їжі.

Найбільш виражені зміни серцево-судинної системи виникають при тяжкому перебігу первинного гіпотиреозу. Гіпотиреоз характеризується зниженням синтезу протеїнів, підвищенням концентрації іонів натрію і води, зменшенням вмісту іонів калію, розвитком гіпо- або гіперхромної анемії збільшенням проникності капілярів, що сприяє накопиченню рідини в перикарді [209].

Поряд з гіперхолестеринемією, у хворих з гіпотиреозом в крові накопичуються атерогенні фракції ліпідів, знижуються рівень ЛПВЩ і співвідношення ЛПВЩ/ЛПНЩ, що сприяє прогресивному розвитку атеросклерозу. За даними С. Meir

et al., порушення ліпідного обміну виявляється не тільки при явному гіпотиреозі, але і при його субклінічних формах [210]. Проте положення про те, що субклінічний гіпотиреоз є чинником ризику атеросклерозу, на думку багатьох дослідників, поширюється лише на осіб, старших 50 років [211, 212, 213].

Атиповим симптомом гіпотиреозу у 13-28 % хворих є стійке підвищення АТ, резистентне до гіпотензивних препаратів, яке служить його «кардіологічною маскою». Незважаючи на те, що тиреоїдні гормони належать до пресорних чинників, на тлі їх застосування АТ, як правило, знижується. У хворих з гіпотиреозом більшою мірою збільшується тиск діастоли, що пов'язано з набряклістю судинної стінки, вазоконстрикцією і підвищенням периферичного опору. Внаслідок цього величина пульсового тиску може бути нормальною і навіть пониженою.

При перкусії, пальпації передсердної ділянки, аускультатії серця і ехокардіографії відмічається збільшення серцевої тупості, ослаблення верхівкового поштовху і тонів серця, може вислуховуватися акцент II тону над аортою (як прояв атеросклерозу) і дилатація лівого шлуночка [214]. За наявності випоту в перикарді тони серця стають глухими, а при значному скупченні випоту навіть насили прослуховуються.

Синусова брадикардія реєструється у 50-60 % хворих із гіпотиреозом і зумовлена зниженням концентрації в крові катехоламінів і чутливості до них адренорецепторів [214]. Патогенез синусової тахікардії, що виявляється у 20-25 % пацієнтів з гіпотиреозом, до кінця не вивчений. Існує думка, що розвиток синусової тахікардії пов'язаний з комплексом порушень, що включає гіпотиреоїдну міокардіодистрофію, дефіцит макроергів та іонів кальцію в кардіоміоцитах, посилення перекисного окислення ліпідів і пошкодження мембран. Наслідком вказаних порушень є електрична нестабільність міокарда, його псевдогіпертрофія, накопичення креатинфосфату, атерогенез, зміна реологічних властивос-

тей крові і мікроциркуляції [215]. Крім тахікардії, у хворих з гіпотиреозом, особливо в літньому віці, можуть розвиватися пароксизмальна тахікардія, пароксизми мерехтіння і тріпотіння передсердя, синдром слабкості синусного вузла. Вказані порушення ритму рефрактерні до кордарону і β -адреноблокаторів, а при призначенні тиреоїдних гормонів ритм серцевої діяльності відновлюється.

Питання про зв'язок гіпотиреозу з атеросклерозом вінцевих артерій не має однозначних відповідей, будучи вельми актуальним з урахуванням того, що тактика лікаря буде різною залежно від причини, що зумовила ураження коронарних судин, – атеросклерозу або обмінних порушень, викликаних тиреоїдною недостатністю.

Виникнення коронарної недостатності переважно виникає у хворих літнього віку, коли вона може бути не пов'язана з гіпотиреозом, викликає сумніви в атерогенній дії нестачі тиреоїдних гормонів. Проте наведені вище дані показують, що ця патологія належить до чинників ризику атеросклерозу, а в літньому віці відіграє особливу роль в прогресуванні коронаросклерозу. На користь цього свідчить наявність у хворих з гіпотиреозом дисфункції ендотелію, що виявляється на підставі зниження ендотеліальної вазодилатації як маркера раннього атеросклерозу [216].

Підтвердженням важливої ролі тиреоїдної недостатності в розвитку серцево-судинної патології є позитивні результати лікування даної категорії хворих тиреоїдними препаратами [209, 212]. Як встановлено В.Л. Воронцовим і співавт., гіперхолестеринемія у хворих з гіпотиреозом не знижується ні під впливом дієти, ні при використанні статинів, а позитивний ефект спостерігається лише на тлі терапії тиреоїдними препаратами [211].

Проте при цьому необхідно враховувати, що тиреоїдним гормонам властиво підвищувати обмінні процеси, за рахунок чого може розвинути коронарна недостатність при відсутності атеросклерозу коронарних артерій. У літньому віці за наявності ішемічної хвороби серця є небезпека почастишан-

ня нападів стенокардії і її переходу в нестабільну форму. З цього виходить, що призначення тиреоїдних препаратів хворим із гіпотиреозом з ішемічною хворобою вимагає виняткової обережності, при цьому необхідний індивідуальний підбір їх адекватних доз і поступове збільшення дози, тобто подовження періоду адаптації організму.

Гіпофункція щитоподібної залози несприятливо відбивається на репродуктивному здоров'ї жінок і може викликати порушення менструального циклу, призводити до зниження фертильності, невиношування вагітності і патології розвитку плода [217]. З урахуванням цього, найважливіше завдання акушерів-гінекологів і ендокринологів полягає у виявленні порушень функціонального стану щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку ще на етапі планування вагітності.

Первинний гіпотиреоз є частою причиною вторинної гіперпролактинемії, оскільки зниження рівня тиреоїдних гормонів, за принципом зворотного зв'язку, викликає гіперпродукцію тироліберину, за рахунок чого підвищується секреція ТТГ і пролактину [218]. Оскільки надлишок пролактину сам по собі є причиною порушень фертильності, його поєднання з гіпотиреозом посилює репродуктивне здоров'я жінок. Цілком логічно також припускати, що саме дана категорія хворих має схильність до формування ожиріння, чому найбільшою мірою сприяє гіперпролактинемія.

В даний час патологія щитоподібної залози є важливою медико-соціальною проблемою у зв'язку з недостатністю йоду в харчуванні населення і великою поширеністю йододефіцитних захворювань. Відомо, що йод є найважливішим субстратом для синтезу тиреоїдних гормонів, тому його дефіцит, знижуючи функціональну активність щитоподібної залози, сприяє компенсаторному формуванню зоба. Оскільки багато антропогенних чинників навколишнього середовища активно блокують функцію щитоподібної залози і тим самим чинять зобогенний ефект, погіршення екологічної обстановки є додатковим чинником розвитку йододефіцитного стану.

Розвитку гіпотиреозу сприяє автоімунний тиреоїдит, що є в даний час одним з найбільш поширених захворювань щитоподібної залози. Автоімунні захворювання щитоподібної залози зумовлені частковим дефектом антигенспецифічної імуносупресії у поєднанні з неспецифічним впливом на імунну систему чинників зовнішнього середовища, таких як стрес, опромінення, травма, куріння та ін. [219]. Дефект імунокомпетентних клітин (Т-супресорів) приводить до зриву природної толерантності і автоагресії до власних антигенів, що супроводжується утворенням автоантитіл і інфільтрацією щитоподібної залози лімфоцитами і плазматичними клітинами. Для підтвердження діагнозу автоімунного тиреоїдиту використовується визначення антитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази.

Останніми роками відзначається значне збільшення числа хворих з нетоксичним зобом, що зумовлено різними чинниками [220]. До цих чинників належать погіршення харчування значних верств населення і зміна структури харчування за рахунок скорочення споживання йодовмісних продуктів. Велике значення має недосконалість системи профілактики зоба і йододefіцитних станів. У ряді регіонів нашої країни ситуація посилюється за рахунок поєднаної дії вказаних чинників і радіації. Крім того, в зонах зобної ендемії зростає число оперативних втручань з приводу раку щитоподібної залози і вузлових форм зоба, що може привести до гіпотиреозу.

Актуальність вивчення функціонального стану щитоподібної залози у хворих з ожирінням значною мірою визначається тим, наскільки доцільне використання при даній патології тиреоїдних препаратів. Існує точка зору, що зниженню маси тіла сприяють лише великі їх дози, що викликають посилення катаболізму не тільки в жировій тканині, але і у всіх органах і системах, зокрема в міокарді. На цьому основана думка И.И. Дедова і співавт. [9], згідно з якою використання тиреоїдних препаратів в лікуванні ожиріння відійшло в минуле. Проте дане положення не поширюється на ті клінічні форми ожиріння, які супроводжуються зниженням функціональної

активності щитоподібної залози, що не є рідкістю. Як відомо, інсулін і інсуліноподібний фактор росту-1 є синергістами ТТГ в індукції росту тиреоїдної тканини [221]. З цього випливає, що властива метаболічному синдрому гіперінсулінемія може сприяти формуванню зоба навіть при нормальному або трохи підвищеному рівні ТТГ. Необхідно враховувати і те, що в умовах йодного дефіциту клітини щитоподібної залози стають особливо сприйнятливими до ТТГ. Встановлено також, що при ожирінні в периферичних тканинах збільшується перехід тироксину в біологічно неактивний реверсивний трийодотиронін, що може привести до периферичного гіпотиреозу, який підсилює інсулінорезистентність [222].

На збільшення частоти патології щитоподібної залози, що включає гіпотиреоз, у хворих з метаболічним синдромом указують дослідження К.Б.Х. Лажими [223], в яких виявлений негативний кореляційний зв'язок підвищених рівнів тригліцеридів з тироксином і позитивний – з ТТГ. Відмічено також, що частота гіпотиреозу і вузлового зоба у хворих з метаболічним синдромом достовірно збільшується з віком.

Висока поширеність гіпотиреозу у жінок з клімактеричним синдромом відмічена Н.В. Изможеровой і співавт. [224]. На думку авторів, в алгоритм обстеження жінок з тяжким і/або тривалим перебігом клімактеричного синдрому у поєднанні з атерогенною дисліпопротеїдемією необхідно включати визначення ТТГ.

За даними О.О. Хижняк [225], субклінічний гіпотиреоз має місце у 21,0 % хлопчиків з різними формами гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду, причому при варіанті захворювання з провідним симптомом ожиріння частота гіпотиреозу виявилася достовірно вищою (54,55 %).

Порушення функціонального стану щитоподібної залози з тенденцією до гіпотиреозу більш виражені у підлітків з вказаною патологією порівняно з аліментарно-конституціональним ожирінням, відмічені Ю.И. Строевым і співавт. [92]. Припущення про зв'язок цих порушень з аутоімунним

тиреоїдитом підтверджене тим, що у кожного шостого хлопця з ГСПП були виявлені антитіла до тироглобуліну, що відрізняє дане захворювання від аліментарно-конституціонального ожиріння. Автори вважають, що порушення функції щитоподібної залози з тенденцією до гіпотиреозу служить показанням до використання рекомбінантних гормонів щитоподібної залози. Дане положення сформульоване авторами таким чином: «Если же у подростков с ГСПП выявляются антитиреоидные антитела, что бывает не так уж редко, то всякие дискуссии об использовании у них с лечебной целью рекомбинантных препаратов вообще излишни».

Таким чином, зниження функціональної активності щитоподібної залози у хворих з ожирінням може служити певним показником тяжкості нейрогормональних розладів і вимагає диференційованого підходу до призначення тиреоїдних препаратів.

Для замісної терапії хворих з гіпотиреозом використовуються левотироксин, трийодотиронін і комбіновані препарати (тиреокомб, тиреотом). Дозу препаратів розраховують залежно від початкової дози левотироксину 1,5-1,8 мкг/кг маси тіла хворого [226]. Принцип лікування гіпотиреозу ґрунтується на поступовому збільшенні дози препарату до адекватної. Контроль ефективності лікування здійснюється на основі оцінки рівня ТТГ крові через 1,5 місяця від початку лікування. Швидкість і ступінь зниження рівня ТТГ свідчать про темпи компенсації гіпотиреозу і адекватність дози тиреоїдного препарату.

Деякі лікарські препарати, що містять гідроксид алюмінію, наприклад, альмагель, сульфат заліза, взаємодіють з левотироксином і змінюють його абсорбцію з кишечника. У зв'язку з цим тироксин слід рекомендувати не раніше, ніж через 4 год після приймання вказаних препаратів. Такі речовини, як рифампін, фенітоїн і карбамазепін, прискорюють обмін тироксину, і при їх одночасному застосуванні доза тиреоїдного препарату повинна бути збільшена.

4.8. Недостатність гормону росту

4.8.1. Соматотропний гормон: короткий нарис фізіології і патофізіології

Гормон росту (соматотропний гормон, соматотропін) синтезується в спеціалізованих клітинах аденогіпофіза – соматотрофах, і є поліпептидом. Синтез і секрецію СТГ стимулює соматотропін-релізінг гормон (СТГ-РГ), що виробляється в арктуатному ядрі гіпоталамуса. Іншими стимуляторами його продукції є нейротрансмітери (дофамін, серотонін, α - і β -адреноміметики), деякі гормони (естрогени вазопресин, глюкагон), харчові (гіпоглікемія, понижений рівень вільних жирних кислот, амінокислота аргінін) і фізіологічні (фізичне навантаження, стрес, сон) чинники [4].

Соматотропний гормон забезпечує лінійний ріст організму, його нестача приводить до низькорослості, а надлишок – до гігантизму у дітей і акромегалії – у дорослих. Контроль за ростом цей гормон здійснює опосередковано – через стимуляцію синтезу в печінці і інших органах так званих соматомединів. Пептидна структура останніх близька до проінсуліну, тому їм властиві і деякі інсуліноподібні ефекти.

Соматомедини циркулюють в комплексі з білком-носієм, що забезпечує їх тривале перебування в крові. У плазмі крові виявлені два соматомедини. Оскільки ці пептиди за амінокислотним складом і деякими біологічними властивостями схожі з інсуліном, вони були названі інсуліноподібними факторами росту (ІФР-1 і ІФР-2).

До соматомединів чутливі клітини багатьох органів і тканин – фібробласти, хондроцити, гепатоцити, міоцити, адипоцити, остеоцити, нейрони і ін. Їх інсуліноподібна дія чітко виявляється на ізольованих адипоцитах.

Ростова активність СТГ пов'язана з його властивостями анаболізму, тобто здатністю стимулювати синтез білка. СТГ впливає також на вуглеводний і жировий обмін, підтримує внутрішньоклітинний вміст калію, магнію, натрію і кальцію.

Гіпоталамічний гормон соматостатин пригнічує синтез СТГ в аденогіпофізі і блокує стимулювальну дію соматоліберину. Соматостатин пригнічує секрецію і багатьох інших гормонів, зокрема інсуліну, глюкагону і гастрину. Його утворення виявлено не тільки в гіпоталамусі, але і в інших відділах нервової системи, а також в різних відділах шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, секреція СТГ залежить від співвідношення концентрацій соматоліберину і соматостатину. Потрапляючи в кров, СТГ взаємодіє із СТГ-зв'язувальним білком, від чого залежать його біологічні ефекти.

Гормон росту відіграє важливу роль в регуляції метаболічних процесів, що доведено експериментальними і клінічними дослідженнями. Так, введення СТГ гіпофізектомованим тваринам або людям з недостатністю цього гормону приводить до позитивного азотистого балансу, зниження продукції сечовини, зменшення вмісту в організмі жиру і пригнічення швидкості утилізації вуглеводів, що виявляється зменшенням дихального коефіцієнта [1].

«Діабетогенна» дія гормону росту на вуглеводний і жировий обмін пов'язана з наступними його ефектами: 1) прискоренням мобілізації жирних кислот з жирової тканини внаслідок посилення ліполізу тригліцеридів; 2) підвищенням чутливості до ліполітичної дії катехоламінів; 3) гальмуванням як поглинання, так і утилізації глюкози внаслідок уповільнення декарбоксілювання пірувату.

У хворих з ожирінням виявлено зниження як базальної концентрації СТГ в крові, так і його реакції на стимулювальні подразники, зокрема інсулінову гіпоглікемію [227, 228]. При ожирінні відмічені деструктивні і дегенеративні зміни соматотропоцитів аденогіпофіза, що ведуть до зниження синтезу СТГ [229]. При цьому ступінь вираження порушень перебував у прямій залежності від величини надмірної маси тіла.

Зниження початкової концентрації СТГ і ослаблення функціональних резервів аденогіпофіза, що розвиваються паралельно ступеню наростання маси тіла, відмічені С.А. Бутро-

вой [202]. Показано, що при ожирінні I-II ступенів базальна секреція соматотропіну не змінена, реакція на інсулінову гіпоглікемію понижена. Із збільшенням маси тіла (ожиріння II-III ступенів) спостерігається зниження його базальної секреції, при цьому реакція на введення L-Дора і СТГ-РГ значно нижча за норму. У генезі порушень, що виявляються, передбачається участь підвищеної секреції соматостатину і порушень допамінергічної регуляції.

Роль СТГ в регуляції об'єму жирової тканини підтверджується клінічними спостереженнями. Так, збільшення об'єму вісцеральної і підшкірної жирової клітковини у дітей і дорослих з дефіцитом СТГ частково нівелюється замісною терапією, препаратами гормону росту у поєднанні із стероїдами. У пацієнтів з акромегалією після хірургічного лікування понижена маса жирової тканини відновлюється до початкових цифр. Введення людям рекомбінантного людського гормону росту приводить до зниження маси тіла, а також загального холестерину, тригліцеридів, підвищення активності ліпопротеїдліпази [229].

Спеціальні спостереження показали, що при лікуванні препаратами гормону росту дітей з відставанням росту число адипоцитів значно збільшується, що послужило основою для висновку про можливу роль цього гормону в розвитку гіперцелюлярного статусу [230]. Разом з тим було відмічено жиромобілізуючу дію СТГ, що виражається в редукції жирової тканини і зменшенні розмірів жирових клітин.

Висувається гіпотеза про вибірковий вплив СТГ на відкладення вісцерального жиру, оснований на тому, що при його дефіциті відмічається збільшення, а при гіперпродукції – зменшення вісцерального жиру [11]. Відмічено також, що пацієнти з нормальною масою тіла, але з вираженим дефіцитом СТГ мали більше інтраабдомінального жиру, ніж особи з незміненою секрецією гормону [231].

Наведені дані є незаперечним доказом великої ролі соматотропної функції гіпофіза в підтримці нормальної маси тіла і значення її порушень в розвитку ожиріння. Проте, кажучи

про порушення секреції гормону росту як причину ожиріння, не можна не відзначити існуючої думки про вторинний характер цих порушень і їх зв'язок з ожирінням, що підтверджується фактом відновлення концентрації СТГ крові у хворих з ожирінням при зниженні маси тіла. Первинна роль дефіциту цього гормону в патогенезі ожиріння не підтверджується в дослідженнях, проведених у хворих з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду. За даними И.В. Терещенко, рівень гормону росту у даної категорії хворих підвищений, що пояснює властиву їм високорослість [78]. Відмічена зворотна залежність секреції СТГ від давності захворювання і відсутність зв'язку із ступенем ожиріння [231].

4.8.2. Клінічні аспекти проблеми

Абсолютний або відносний дефіцит СТГ є однією з поширених причин затримки росту у дітей. Соматотропна недостатність може бути уродженою, пов'язаною із спадковою патологією гена СТГ, СТГ-РГ-рецепторного гена, з ідіопатичним дефіцитом СТГ-РГ, з дефектами розвитку гіпоталамо-гіпофізарної системи, а також набутою [232]. Причинами набутого дефіциту СТГ є пухлини гіпоталамуса, гіпофіза і інших відділів головного мозку, а також черепно-мозкові травми, інфекції (енцефаліт і менінгіт), гідроцефалія, супраселлярні арахноїдальні кісти, судинні патології гіпофіза, опромінення голови і шиї, хіміотерапія, інфільтративні хвороби (гістоцитоз, саркоїдоз). Низькорослість може бути також зумовлена периферичною резистентністю до СТГ, зниженням чутливості соматотропних клітин до СТГ-РГ або порушенням метаболізму гормону.

Спектр вираження соматотропної недостатності у дітей коливається від повної відсутності гормону, що приводить до затримки росту, до часткового його дефіциту, результатом якого є незначне відхилення від нормальних ростових показників.

Ріст являє собою результуючий фенотипічний прояв сукупності різноманітних генетичних і середовищних чинників.

Серед компонентів, що модифікують ріст, важлива роль належить гормональним впливам.

Затримка росту – це відставання довжини тіла від відповідних віково-статевих нормативів. Однозначного погляду на те, що вважати допустимим варіантом нормального зросту або відносити до патології, не існує. Допустимими межами нормального можна вважати показники, що лежать в межах $M \pm \sigma$ (M – середня величина зросту для даної віково-статевої групи; σ – середнє стандартне відхилення, що характеризує варіабельність ознаки) і наведені в таблиці 4.3.

Крім відставання в зрості, клінічну картину соматотропної недостатності у дітей характеризують: зміни шкіри і її придатків (стоншення шкіри, передчасне її старіння, рідке волосся, гіпоплазія нігтів); кістково-м'язової системи (дрібні риси обличчя, слабкість скелетної мускулатури, зниження

Таблиця 4.3

**Нормативи росту дітей і підлітків для європейської частини СНД
(Е.А. Беникова і співавт., 1993) [165]**

Вік, роки	Зріст, см			
	хлопчики		дівчатка	
	М	δ	М	δ
1	75,63	3,10	74,08	2,09
2	85,19	4,14	85,21	4,14
3	96,00	3,59	96,00	4,30
4	102,80	4,75	103,00	2,88
5	109,20	5,10	109,20	5,59
6	115,80	4,98	115,00	4,51
7	123,90	5,45	122,10	5,42
8	126,50	5,84	126,40	5,44
9	131,30	6,06	130,10	5,42
10	135,70	6,54	137,10	6,67
11	142,21	6,94	142,90	7,89
12	146,70	6,82	148,10	7,60
13	151,50	7,93	153,10	7,14
14	157,90	9,16	156,00	5,42
15	164,30	8,16	157,80	5,06
16	168,40	7,99	159,80	6,29
17	171,10	8,00	159,70	5,70

мінеральної щільності довгих трубчастих кісток і хребта); гіпоглікемії; затримка пубертату при правильно сформованих статевих органах; виражена соціальна дезадаптація. У деяких хворих є надмірне відкладення жиру на тулубі.

Величини зросту, які лежать в межах від $M - 1\sigma$ до $M - 2\sigma$ оцінюються як «низькорослість», від $M - 2\sigma$ до $M - 3\sigma$ – як «субнанізм» і нижче $m - 3\sigma$ – як нанізм (карликовість).

При повній відсутності гормону росту діти низькорослі і повні, дозрівання м'язової сили затримується, але пропорції тіла збережені. Соматотропна недостатність у дітей часто супроводжується дефіцитом інших тропних гормонів гіпофіза, зокрема, гонадотропнів, тиреотропіну, АКТГ.

Порушення секреції гормону росту у дорослих зустрічається в двох варіантах: 1) хворі з уродженою недостатністю секреції СТГ, які завдяки тривалому лікуванню гормоном росту досягають дорослого віку; 2) хворі, у яких недостатність секреції гормону росту розвинулася після завершення періоду статевого дозрівання і закриття зон росту. У таких хворих соматотропний гормон виступає як чинник метаболізму і з його нестачею пов'язані різні патологічні стани.

Недостатність СТГ у дорослих може бути наслідком черепно-мозкової травми, краніофарингіоми, різних уражень гіпоталамуса (інфекцій, системних хвороб і пухлин), а також розвивається після променевої терапії або гіпофізектомії у зв'язку з пухлинами гіпофіза.

Симптоми соматотропної недостатності у дорослих неспецифічні, з чим може бути пов'язана пізня діагностика захворювання. Зниженню якості життя у таких хворих сприяють загальна слабкість і швидка стомлюваність, погана пам'ять, понижена концентрація уваги, депресія. У більшості хворих виявляються надлишок жирової тканини, нестача м'язової маси і сили, менші розміри серця і об'єму серцевого викиду, зниження щільності кісток і підвищення концентрації ліпідів в плазмі. У них, незважаючи на адекватну корекцію недостатності інших гормонів, також знижується життєздатність і

фізична активність, спостерігається емоційна лабільність, відчуття соціальної ізоляції і розладу сексуальної функції. Ці симптоми спостерігаються незалежно від того, коли (у дитинстві або в зрілому віці) розвинувся дефіцит гормону росту.

Крім клінічної картини, для підтвердження діагнозу соматотропної недостатності у дітей необхідне як визначення базального рівня СТГ в сироватці крові, так і вивчення його секреції у відповідь на різні стимулятори. Одноразове визначення базального рівня гормону малоінформативне, тому для підтвердження діагнозу використовуються проби: з інсуліном, клофеліном, L-аргініном, з L-дофа, з глюкагоном, соматоліберином, галаніном. Для діагностики недостатності СТГ застосовують не менше двох з наведених тестів.

Діагностичними критеріями патології є також такі маркери секреції СТГ, як інсуліноподібний фактор росту-1 і інсуліноподібний фактор росту, що пов'язує білок-3, [233].

Діагностика недостатності СТГ у дорослих пов'язана з великими труднощами, що зумовлено відсутністю чітких показань до проведення обстеження, а також високою вартістю діагностичних процедур. До числа осіб, що підлягають обстеженню, включають хворих з ознаками гіпоталамо-гіпофізарних захворювань (пухлин, травм, інфекцій і ін.), хворих з вираженим остеопорозом, з пониженим вмістом в крові гормону росту, а також інших тропних гормонів гіпофіза, поряд з визначенням базального рівня СТГ для підтвердження діагнозу необхідне вивчення добового ритму його секреції і проведення стандартних проб.

Хворі з соматотропною недостатністю, викликаною дефіцитом секреції СТГ, потребують довічної замісної терапії препаратами гормону росту, а також комплексної загальнозміцнювальної терапії. Препаратом вибору є генно-інженерний соматотропін людини для ін'єкцій (хума-, норди-генотропін). Якщо недостатність СТГ поєднується з дефіцитом інших тропних гормонів, проводиться замісна терапія відповідними препаратами.

Доведено, що дефіцит гормону росту у дорослих збільшує ризик серцево-судинної патології. У трьох ретроспективних дослідженнях 849 пацієнтів з різними ступенями гіпопітуїтаризму і доведеною соматотропною недостатністю смертність від серцево-судинних захворювань була в 1,9; 1,35 і 1,4 раза вищою, ніж у здорових осіб відповідної статі і віку [234, 235, 236].

Введення гормону росту дітям із соматотропною недостатністю приводить до значного збільшення лінійного росту, яке найбільш виражене в перші два роки лікування. Як замісна терапія застосування гормону росту є ефективним і у дорослих [237]. Інші показання для застосування соматотропіну ще тільки досліджуються, і результати цих досліджень, можливо, відкриють нові перспективи. Замісна терапія гормоном росту у дорослих почала використовуватися недавно, у зв'язку з чим віддалені її результати і наслідки, включаючи захворюваність і смертність, залишаються до кінця не в'ясненими і вимагають подальших досліджень.

4.9. Інші варіанти ендокринної патології

Вилочкову залозу (тимус) здавна відносять до ендокринних органів, хоча це швидше об'єкт гормональних впливів, а не джерело специфічних гормонів. Разом з тим є свідчення на користь взаємозв'язку тимуса з активністю інших залоз внутрішньої секреції. Так, у дорослих щурів видалення цієї залози приводить до підвищення рівня гормону росту і ТТГ крові. Тимектомія викликає збільшення маси надниркових залоз з падінням вмісту в них аскорбінової кислоти і холестерину, що служить ознакою підвищення секреторної активності кори надниркових залоз.

З вилочкової залози виділений ряд активних речовин, що мають вплив на імунні процеси. Кажучи про метаболічні ефекти вилочкової залози, слід зазначити зростання рівня тригліцеридів в крові тимектомованих тварин і його нормалізацію

під впливом тимозину. Для гіперплазії тимуса характерна тенденція до надмірної маси тіла, можливий розвиток ожиріння. Відзначалося, що у хворих з тиміко-лімфатичним статусом, коли вилочкова залоза не зазнає інволюції і персистує у дорослих, спостерігається схильність до апное уві сні [238].

Шишкоподібна залоза (епіфіз) являє собою виріст покрівлі III шлуночку мозку з масою у дорослої людини приблизно 120 мг. У людини епіфіз містить клітини двох типів: пінеалоцити, що мають нейроепітеліальне походження, і модифіковані гліальні клітини. У симпатичних нервових закінченнях епіфіза присутній норадреналін; як у цих закінченнях, так і в пінеалоцитах, виявлений серотонін. Останній служить попередником одного з епіфізарних гормонів – мелатоніну. Активність епіфіза залежить від періодичності освітлення – на світлі секреторні процеси в ньому інгібуються, а в темряві посилюються. Вивчення сполук, що продукуються епіфізом, триває, проте передбачається, що ці речовини модулюють активність моноамінергічних нейронів в центральній нервовій системі, які контролюють вироблення ліберинів і статинів в гіпоталамусі. Вплив епіфіза на гіпоталамічні центри має переважно гальмівний характер.

Відома патологія мозкової частини надниркових залоз, якою є феохромоцитома, ожирінням не супроводжується, проте продукти, що виробляються тут, відіграють велику роль в регуляції ліпостату. Мозкова речовина надниркових залоз і симпатична нервова система мають нейроектодермальне походження і служать місцем утворення катехоламінів – дофаміну, норадреналіну і адреналіну. Їх біосинтез відбувається в хромафінних клітинах мозкового шару надниркових залоз, центральної нервової системи і адренергічних симпатичних волокнах постгангліонарних нейронів. Катехоламіни є нейротрансмітерами, які опосередковують функцію центральної і симпатичної нервової системи, їх вивільнення відбувається під впливом таких фізіологічних стимуляторів, як стрес, фізичне і психічне навантаження, гіпоглікемія, гіпотонія. Фізіологічна і фармакологічна дія

катехоламінів опосередковується через адренергічні рецептори, які можна представити як білки зовнішньої клітинної мембрани, що специфічно реагують з катехоламінами, які знаходяться в позаклітинній рідині. В результаті такої взаємодії ініціюються внутрішньоклітинні процеси, що приводять до фізіологічного ефекту. Адренорецептори присутні у всіх тканинах і органах, вони беруть участь в регуляції обміну речовин, секреції, м'язового скорочення, АТ. Розрізняють α і β -адренергічні рецептори, останні підрозділяються на β_1 , β_2 і β_3 -адренорецепторы. Адреналін і норадреналін є рівнозначними агоністами для β_1 -рецепторів, тоді як норадреналін – слабкий агоніст для β_2 -рецепторів. Катехоламіни беруть участь в регуляції секреції гормонів: через β -рецепторний механізм стимулюють вивільнення глюкагону, реніну, гастрину, паратгормону, кальцитоніну, інсуліну і тиреоїдних гормонів, проте через α -рецепторний механізм пригнічують секрецію інсуліну.

Вплив катехоламінів на обмін речовин здійснюється за допомогою збільшення швидкості утилізації енергії і підвищення мобілізації енергетичних запасів для використання їх в тканинах. Стимуляція обмінних процесів супроводжується підвищенням утворення тепла (термогенез), при цьому збільшується споживання кисню. Наявність достатньої кількості джерел енергії забезпечується стимуляцією гліколізу і ліполізу. Таким чином, можна говорити про велике біологічне значення катехоламінів в організмі людини. Поряд з безпосереднім впливом на обмін речовин, вони чинять опосередковану дію через секрецію інших гормонів.

Недостатність того або іншого гормону може мати позаза-лозисте походження. Це спостерігається при недостатньому переході прегормону в гормон, при посиленні зв'язування гормону з білками крові, при підвищенні вмісту в крові антагоністів гормону або антитіл до гормону.

Однією з причин зниження біологічних ефектів гормонів є периферична до них резистентність, часто пов'язана з рецепторними механізмами. Клітинна резистентність до гормонів

може бути зумовлена змінами рецепторів клітинних мембран або порушенням з'єднання з внутрішньоклітинними білками. Ці порушення частіше є уродженими, пов'язаними з утворенням аномальних рецепторів і ферментів. Набуту резистентність пов'язують з виникненням антитіл до рецепторів. Раніше вважалося, що гормони впливають тільки на клітини-мішені, віддалені від ендокринних залоз (ендокринний механізм дії гормонів). Зараз відомо, що гормони можуть діяти на сусідні клітини ендокринної залози (паракринний механізм) і навіть на клітини, де вони самі виробляються (автокринний механізм). При цьому будь-яка з клітин-мішеней або всі ці клітини можуть бути резистентними до гормону.

Ендокринопатії бувають моногландулярними, що уражають одну ендокринну залозу, але зустрічаються і плюригландулярні ендокринопатії. Останні бувають гіпоталамо-гіпофізарними, автоімунними, рецепторними і спадковими. Відомо три спадкові синдроми множинних ендокринних неоплазій (МЕН-синдроми), що характеризуються аномалією експресії онкогенів і неопластичними процесами, в різних гормонотворювальних клітинах. Ожирінням може супроводжуватися один з них (МЕН-1 синдром або синдром Вермера) за рахунок формування гормональноактивної аденоми гіпофіза або пухлини підшлункової залози.

4.10. Поширеність ендокринопатій з ожирінням

Ожиріння, пов'язане з ендокринною патологією, на думку багатьох дослідників, займає незначне місце в структурі цього захворювання. Дана точка зору досить красномовно сформульована Г.А. Мельниченко і Т.И. Романцовой: «... традиційно у тучных больных в поисках чаще всего не существующей эндокринной патологии исследуют уровень, тех или иных гормонов» [11]. На думку авторів, «... в дифференциально-диагностическом плане следует помнить, что органические причины имеются не более, чем у 1 % больных,

страдаючих ожирением, при этом вероятность развития выраженного ожирения (ИМТ >40) при эндокринном генезе заболевания крайне низка».

Проте можна представити ряд положень, які не відповідають даній точці зору. Так, типовим прикладом гормонозалежного порушення ліпостату є ожиріння, що спостерігається при значно поширеному в популяції ендокринно-обмінному гіпоталамічному синдромі (ЕОГС) у дорослих і його еквіваленті у хлопців і дівчат, що називається ПЮД. При цьому слід зазначити, що основним чинником формування ожиріння у даній категорії хворих є надмірна продукція глюкокортикоїдів, з якою пов'язана інсулінорезистентність.

За даними статистичних досліджень, поширеність ПЮД складає 96 хворих на 1000 підлітків і значно збільшується останніми роками [239]. Це захворювання виявляється у 13-15 % дівчат в період становлення репродуктивної функції [240]. В літературі наведені дані про те, що ЕОГС зустрічається у 17,6 % жінок дітородного віку [241], а серед хворих з порушенням репродуктивної функції на тлі ожиріння жінки з цією патологією складають одну третину [242].

Зумовлений дисбалансом статевих гормонів СПКЯ, до типових проявів якого належить ожиріння, займає найважливіше місце серед причин жіночого безпліддя. Через велику зустрічальність обмінних порушень, пов'язаних з інсулінорезистентністю, це захворювання в даний час розглядається як своєрідний варіант метаболічного синдрому у молодих жінок.

Згідно з даними літератури, частота синдрому полікістозних яєчників складає 3-11 % серед жінок репродуктивного віку, зростаючи до 18-20 % серед пацієнток з безпліддям [91]. Даний синдром, будучи ендокриннозалежною патологією, при різних менструальних порушеннях і гірсутизмі діагностується більш ніж в 60 % випадків [151].

Серед ендокринопатій, з якими пов'язаний розвиток ожиріння, значне місце займає синдром гіперпролактинемії, що є найпоширенішим захворюванням гіпоталамо-гіпофізарної

системи. Велика увага до цієї патології не тільки ендокринологів, але і гінекологів пов'язана з розвитком репродуктивних порушень. У гінекологічній практиці синдром гіперпролактинемії зустрічається з частотою 10-12 %, його частота підвищується до 19-40 % у пацієнок з порушенням менструального циклу і безпліддям [151].

Представлений перелік ендокринопатій, що супроводжуються ожирінням, можна доповнити такими захворюваннями, як пухлини гіпоталамуса і гіпофіза, органічні варіанти патології кори надниркових залоз і підшлункової залози, гіпотиреоз, соматотропна недостатність, різні форми гіпогонадизму.

Генетичні синдроми, що поєднуються з надмірною масою тіла, зазвичай відокремлюються від вторинних форм ожиріння, пов'язаних з ендокринними захворюваннями, хоча багато з цих синдромів проявляється і клінічною симптоматикою тих або інших гормональних порушень – гіпогонадизмом, гіперкортицизмом, недостатністю СТГ та ін. При цьому важливо те, що багато з них не є такими, що рідко зустрічаються.

Як відмічено А.М. Воиновой і співавт., «... в структурі нозологічних форм дитячого ожирення особе місце належить многообразним генетически обусловленным нарушениям роста и развития детей – наследственным синдромам, в клинической картине которых превалирует избыточная масса тела» [243].

Доказом значного поширення генетичних синдромів є той факт, що в даний час на лікуванні в дитячих стаціонарах дітей з генетичною патологією знаходиться більше, ніж без неї. У цьому плані вельми переконливою є думка Е.Я. Гречаниной, яка відзначила, «... що з 20 тис. нозологічних форм хвороб 5 тис. мають спадковий характер, що кожний другий на планеті є носієм спадкової патології» [244].

Великий інтерес до ожиріння зумовлений тим, що воно розглядається як компонент метаболічного синдрому, з яким пов'язаний розвиток серйозних, загрозливих для життя обмінних порушень. При цьому особлива роль відводиться абдомінальному характеру розподілу жиру, при якому прояви

метаболического синдрома відзначаються в молодшому віці, виявляються більш вираженими і розвиваються при меншому надлишку маси тіла. Поряд з гіперінсулінізмом, у багатьох хворих з вказаним типом відкладення жиру збільшена швидкість секреції кортизолу, порушена продукція СТГ і статевих стероїдів, що стало основою нейроендокринної гіпотези, що пояснює походження абдомінального ожиріння [11]. Згідно з цією гіпотезою, провідну роль в механізмах його розвитку відіграють гіперстимуляція або гіперсенсibiliзація гіпоталамо-гіпофізарної системи, що зумовлено спадковою схильністю, зовнішніми діями або поєднанням цих чинників. Результатом таких дій є підвищення продукції інсуліну і кортизолу, що сприяє накопиченню ліпідів в адипоцитах, а також низькі рівні гормону росту, які знижують ліполіз. Реалізація цих ефектів відбувається переважно в абдомінальній жировій тканині, яка найбільш чутлива до гормональних дій. Клінічним підтвердженням провідної ролі гормонального дисбалансу у формуванні абдомінального ожиріння може служити наявність даного типу відкладення жиру при ряді ендокринних захворювань, зокрема при хворобі і синдромі Іценка-Кушинга. На думку Н.Т. Старковой і И.В. Дворяшиной, «...ожирение и/или нарушение распределения жировой ткани, и, прежде всего, висцеральное ожирение наряду с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией формируют злокачественное ядро метаболического синдрома инсулинорезистентности. Усугубляют состояние инсулинорезистентности повышенная секреция кортизола, недостаточность гормона роста, гипоандрогения у мужчин и гиперандрогения у женщин» [245].

Таким чином, метаболічний синдром, частота зустрічальності якого досить велика і продовжує збільшуватися, може служити прикладом ожиріння, зумовленого ендокринними порушеннями.

Загальновідомо, що гормонозалежним є і ожиріння, спостережуване в клімактеричному віці у жінок. Зумовлені дефіцитом статевих гормонів клінічні особливості клімактерич-

ного синдрому описуються як окрема патологія, що називається метаболічним синдромом менопаузи.

Торкаючись актуальності цієї проблеми, слід звернути увагу на такі факти. Згідно з даними ВООЗ, до 2015 року 46 % жіночого населення планети становитимуть жінки, старше 45 років, тобто майже половина жінок світу перебуватиме в клімактеричному періоді. В Україні на сьогодні жінки, старше 50 років, складають більше третини жіночого населення і майже п'яту частину всього населення країни.

Загальновідомим можна вважати і зв'язок ожиріння й інших компонентів метаболічного синдрому з віковою гормональною перебудовою у чоловіків, що є предметом досліджень в андрології. Як відзначалося, проблемам чоловіків літнього віку приділяється значно менше уваги, ніж жінкам, з чим пов'язана відсутність єдиних підходів до діагностики синдрому вікового дефіциту андрогенів і його корекції. На думку А. Верткина і С. Калинченко, «... ситуация осложняется еще и тем, что сами пациенты относятся к этой проблеме пассивно и многие проявления приписывают нормальному процессу старения или связывают имеющиеся симптомы с каким-либо заболеванием и упорно посещают терапевтов, кардиологов, неврологов и других специалистов. В свою очередь, многие врачи, как правило, считают имеющиеся у пациентов симптомы проявлением основного заболевания или начинающегося старения и не связывают их со снижением уровня тестостерона» [177].

Не викликає сумнівів той факт, що саме в ендокринологічній клініці виявляються випадки гіпотиреозу, з яким можуть бути пов'язані серйозні метаболічні порушення, що сприяють формуванню репродуктивної патології у жінок дітородного віку і кардіальних розладів в клімактеричному періоді. Таким чином, можна говорити ще про один аспект проблем ендокринної патології у хворих, які страждають від ожиріння.

В умовах традиційної практики прийнято лікувати окремо (у різних клініках) такі складові метаболічного синдрому,

як цукровий діабет, артеріальну гіпертензію й ішемічну хворобу серця. При цьому необхідно враховувати, що провідна роль у формуванні цих патологічних станів належить інсулінорезистентності, яка може бути пов'язана з різними чинниками, зокрема з первинними гормональними порушеннями. Необхідно також пам'ятати, що будь-яке захворювання вимагає патогенетично обгрунтованого лікування. Іншими словами, оволодіння ендокринологічними знаннями потребують всі фахівці, що курують хворих з метаболічним синдромом. Дане положення І.В. Кононенко і співавт. сформулювали таким чином: «... помня о том, что надо лечить больного, а не отдельные имеющиеся у него заболевания, следует признать, что мы стоим перед необходимостью овладения смежной специальностью. Для диабетолога это означает углубление своих знаний в области внутренних болезней, для интерниста – проникновение в подробности эффектов инсулина» [246].

Розглядаючи ожиріння як гормонозалежну патологію, не можна не звернутися до периферичної ланки регуляції ліпостату, тобто до жирової тканини, яка в даний час розглядається не тільки як енергетичне депо організму, але і як гормонально-активний орган, продуктами якого є адипоцитокіни і стероїдні гормони. Найширше вивчається пептидний гормон лептин, з абсолютною або відносною недостатністю якого на аліментарно-гіподинамічному фоні пов'язують розвиток первинного ожиріння [92]. У великій кількості досліджень відображений вплив лептину на різні нейроендокринні функції, що дозволяє розглядати його як специфічний гормон, який регулює запаси енергії в організмі [247]. Так, у тварин і людини відмічено переважний вплив лептину на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему, простежується виразний зв'язок між лептином і нейропептидами, що беруть участь в регуляції репродуктивних функцій (пряма або опосередкована стимуляція секреції гонадоліберину). У хворих з недостатністю лептину спостерігається зниження секреції ТТГ, пов'язане зі зміною рівня ТРГ [248]. Хоча дослідження, присвячені лептину, тривають, цілком логічною можна вважати

думку про те, що первинне ожиріння слід розглядати як прояв або абсолютної, або відносної лептинової недостатності на аліментарно-гіподинамічному фоні [92].

Іншими словами, гормональними порушеннями зумовлений розвиток не тільки вторинного, але і первинного ожиріння, зв'язок якого з лептином не викликає сумнівів.

Дослідження, присвячені цьому гормону жирової тканини, в даний час ведуться широким фронтом. Обговорюються перспективи отримання препарату лептину, а також засобу, що специфічно поліпшує його зв'язок з рецептором або діє ще якимось, але захищає організм від розвитку ожиріння чи викликає зниження маси [249]. Проте, кажучи про лептин, в даний час цілком обгрунтованим можна зважати думку М.М. Гинзбурга і Н.Н. Крюкова про те, що «... пока же мы имеем новую область исследований и говорит о возможности практическом использовании результатов этих исследований преждевременно» [250].

Таким чином, в сучасних умовах успішність лікування хворих з ожирінням як і раніше багато в чому залежить від чіткого диференціювання цієї патології на окремі клінічні форми, тому зберігає свою актуальність виділення тих варіантів ожиріння, розвиток яких зумовлений самостійним патологічним процесом, зокрема ендокринним захворюванням.

Особливу значущість, на наш погляд, має диференціювання стертих варіантів ендокринопатій, клінічні прояви яких не вкладаються в рамки симптомокомплексів, властивих класичним ендокринним захворюванням.

Дуже актуальною можна вважати проблему виявлення спадкових і уроджених форм ендокринопатій, які супроводжуються ожирінням, що вимагає від лікарів різних спеціальностей освоєння генетичних методів діагностичних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф. Фелига, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса. – М.: Медицина, 1985. – Т. 1. – 520 с.
2. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 565 с.

3. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских вузов. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 398 с.
4. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: Пер. с англ. – СПб. – М.: Невский диалект, Издательство БИНОМ, 2001. – 336 с.
5. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммунноэндокринологии. – М.: Медицина, 2006. – 382 с.
6. Лукьянчиков В.С., Балаболкин М.И. Эндокринологические аспекты некоторых гипоталамических синдромов // Тер. архив. – 1985. – № 12. – С. 102-108.
7. Scherwin R.P., Grassi J.E., Sommers S.C. Hamartoma malformation of the posterolateral hypothalamus // Lab. Invest. – 1962. – № 2. – P. 89.
8. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
10. Bartlett J.R., Craniopharyngiomas a summary of 85 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1971. – Vol. 34. – P. 37.
11. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, М.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
12. Vagenakis A.G., Dole K., Bragerman L.E. Pituitary enlargement, pituitary failure and primary hypothyroidism // Ann. Intern. Med. – 1976. – Vol. 35. – P. 195.
13. Bower B.F. Pituitary enlargement, secondary to untreated primary hypothyroidism // Ann. Intern. Med. – 1968. – Vol. 69. – P. 107.
14. Whipple A.O. Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors // Surgery. – 1944. – Vol. 16. – P. 89-305.
15. Рахайлова М.С. Диагностика и лечение центральных нейроэндокринных пароксизмов (методические рекомендации). – Харьков, 1975. – 25 с.
16. Камышева Е.П. Инсулинорезистентность при сахарном диабете II типа. – М.: Медицина, 1968. – 180 с.
17. Moller D.E., Flier J.S. Insulin-resistance-mechanism, syndromes and implications // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 938-948.
18. Granbery M.C. Insulin resistance syndrome: options for treatment // South Med. J. – 1999. – Vol. 92. – P. 2-16.
19. Taylor S.J., Cama A., Accili D. et al. Mutations in the insulin receptor gene // Endocrin. Rev. – 1992. – Vol. 13. – P. 566-595.
20. Barker D.J.P., Hales C.N., Fall C.H.D. et al. Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia

(syndrome X); relation to reduced fetal growth // *Diabetologia*. – 1993. – Vol. 36. – P. 62-67.

21. Valder R., Athens M.A., Thompson G.H. et al. Birth weight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA // *Diabetologia*. – 1994. – Vol. 37. – P. 624-631.

22. Pan D.A., Lillioja S., Kriketos A.D. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // *Diabetologia*. – 1997. – Vol. 40. – P. 983-988.

23. Sakura H., Imamoto J., Kizuya T. et al. Structurally abnormal insulin in diabetic patient // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 77. – P. 1666-1672.

24. Vinik A.J., Seno S., Funakoshi A. et al. Familial hyperinsulinemia associated with secretion of an abnormal insulin, and coexistence of insulin resistance in propositus // *J. Clin. Endocrinol.* – 1986. – Vol. 62. – № 4. – P. 645-652.

25. Koivisto V.A., Yaki-Jarvinen H., Hattling S.C. The effect of exogenous hyperinsulinemia on proinsulin in normal men, obese subjects, and patients with insulinoma // *J. Clin. Endocrinol.* – 1986. – Vol. 63. – № 5. – P. 1117-1120.

26. Matsuzawa J., Funahashi T., Nacamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 892. – P. 146-154.

27. Boden G. Role of fatty acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – P. 3-10.

28. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes // *Arteriosclerosis*. – 1990. – Vol. 10. – P. 493-496.

29. Bjorntorp P., Roamond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? // *Br. J. Nutr.* – 2000. – Vol. 83 (suppl. 1). – P. 49-57.

30. Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф. Фелига, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса. – М.: Медицина, 1985. – Т. 2 – 416 с.

31. Татонь Я. Ожирение. – Варшава: Польское медицинское издательство, 1981. – 363 с.

32. Faloiu E., Camilloni M.F. et al. Adipose Tissue as an endocrine organ? // *Eat weight disord.* – 2000. – Vol. 5. – № 3. – P. 116-123.

33. Shafriri E., Raz J. Diabetes: mellitus or lipidus // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – P. 433-440.

34. Felig P., Marliss E., Cahill G. F. Jr. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity // *N. Engl. Med.* – 1969. – P. 281-811.

35. Unger R.H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 312-321.

36. Hauner H., Bender M., Haastert B. et al. Plasma concentration of TNF- α and its soluble receptors in obese subjects // *Int. J. Obes. Relat Metab. Disord.* – 1988. – № 22. – P. 1239-1243.
37. Chadron M., Phillips S.A., Ciaraldi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 2442-2450.
38. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2005. – 446 с.
39. Кравчун Н.О. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету II типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харків, 2007. – С. 40.
40. Кононенко И.В., Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // *Проблемы эндокринологии.* – 1999. – № 2. – С. 36-41.
41. Cusi R., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects // *Diabetes Reviews.* – 1998. – Vol. 6. – P. 89-131.
42. Fruchart J.C., Staels B., Duriez P. PPARS, metabolic disease and atherosclerosis // *Pharmacol. Res.* – 2001. – Vol. 44. – P. 345-352.
43. Hanefeld M., Cagatary M., Petrowitsch T. et al. Acarbose reduced the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies // *European Heart Journal.* – 2004. – Vol. 25. – P. 10-16.
44. Мамедов М.Н. Как предупредить риск развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета? (Мастер-класс по ведению пациента с метаболическим синдромом) // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2007. – № 5. – С. 47-60.
45. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. – Ленинград: Медицина, 1980. – 264 с.
46. Reynolds R.M., Walker B.R. Human insulin resistance: the role of glucocorticoids // *Diab. Obes. Metab.* – 2003. – № 5. – P. 5-12.
47. Brindley D.N. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome // *Int. J. Obesity.* – 1993. – Vol. 19. – P. 69-75.
48. Björntorp P., Holm J., Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus // *Diab. Med.* – 1999. – Vol. 16. – P. 373-383.
49. Kopelman P.G. Neuroendocrine function in obesity // *Clin. Endocrine.* – 1998. – Vol. 28. – P. 675-690.
50. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostics tests // *Metabolism.* – 1979. – Vol. 28. – P. 955-977.

51. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко Ю.А. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1998. – № 4. – С. 43-48.
52. Glass A.R. Endocrine aspects of obesity // Med. Clin. N. Amer. – 1989. – Vol. 73. – P. 139-160.
53. Ковалева О.Н., Янкевич А.А., Никитина И.В и др. Базальная концентрация кортизола в плазме крови как элемент текущего эндокринного контроля артериальной гипертензии // Проблемы эндокринной патологии. – 2004. – № 1. – С. 36-43.
54. Quinkler M., Stewart P.M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2384-2392.
55. Arendt E.C., Pattee C.J. Studies on obesity // J. Clin. Endocrinol. – 1956. – Vol. 16, № 3. – P. 367-374.
56. Бабыкина Л.Я. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников у больных гипоталамо-гипофизарным ожирением // Пробл. эндокрин. – 1979. – № 2. – С. 3-6.
57. Баранов В.Г., Подольская И.Ю., Уголева С.В. Сущность и различие между некоторыми формами ожирения и синдрома Иценка-Кушинга // Клин. мед. – 1969. – № 8. – С. 9-13.
58. Copinspi G., Cornil A., Leclercq R. Control secretion rate and urinary cortisol excretion in normal and obese subjects // Acta Endocrinol. – 1966. – Vol. 51, № 2. – P. 186-192.
59. Steingart D.E., Conn J.W. Characteristics in the increased adrenocortical function observed in many obese patients // Ann. N. J. Acad. Sci. – 1965. – Vol. 131. – Art. 1. – P. 388-403.
60. Простяков К.М., Казаков С.Д., Джелиева З.Н. К вопросу о функциональных взаимоотношениях щитовидной железы, инсулярного аппарата и коры надпочечников при простом ожирении // Тер. архив. – 1965. – № 11. – С. 89-93.
61. Lederer J., Bataille J.P. Diabete obesite et corticosurrende // Acta Clin. Belg. – 1969. – Vol. 24, № 2. – P. 88-92.
62. Bujalska, Stewart P.M. A switch in dehydrogenase to reductase 1 upon differentiation of human omental obese stromal cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 (3). – P. 1205-1210.
63. Stewart P.M. Cortisol, hypertension and obesity: the role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase // IR coll Rhysicians Lond. – 1998. – 32, № 2. – P. 154-159.
64. Moore C.D.C., Mellon S.H., Murai J. et al. Structure and function of the hepatic form of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the squirrelmonkey, an animal model of glucocorticoid resistance // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, № 1. – P. 368-375.

65. Sziics N., Ibolia V., Csilla J. et al. Leptin inhibits cortisol and corticosterone secretion in pathologic human adrenocortical cells // *Pituitary* (КЭ). – 2001. – Vol. 4, № 12. – P. 71-77.
66. Давыдова И.В., Голиков П.П., Николаева Н.Ю. и др. Глюкокортикоидные рецепторы и болезнь Иценка-Кушинга // *Вопросы эндокринологии: Республ. сб. науч. тр.* – М., 1984. – С. 25-31.
67. Селезнев Ю.М. Биохимические основы действия глюкокортикоидов на сердце: обзор // *Проблемы эндокринологии.* – 1982. – № 2. – С. 73-79.
68. Трофимова И.В., Голиков П.П., Богатырев О.П. и др. К патогенезу артериальной гипертензии при синдроме Иценко-Кушинга // *Клиническая медицина.* – 2001. – № 8. – С. 18-19.
69. Славина Л.С. Сердце при эндокринных заболеваниях. – М.: Медицина, 1979. – 182 с.
70. Orth D.N. Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 791-803.
71. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? // *Obes reviews.* – 2001. – № 2. – P. 73-86.
72. Александр Ф. Психосоматическая медицина. – М.: Геррус, 2002. – 296 с.
73. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей / Под ред. Н.Т. Старковой. – Санкт-Петербург–Москва–Харьков–Минск, 2002. – 566 с.
74. Mircescu H., Jiwan J., N'Diaye N. et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing syndrome? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 35. – P. 3534-3536.
75. Lacroux A., Tremlay J., Pousseau Y. et al. Propranolol therapy for ectopic adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 377. – P. 1429-1434.
76. New M.J., Yertner J., Chilton D., Thompson A. A new endocrinopathy: Cushingoid features owing to increased number of glucocorticoid receptors rather than increased cortisol secretion // *Proc. 74th Meeting of the Endocrine Society.* – 1992. – 147 p.
77. Строев Ю.И., Чурилова Л.П. Эндокринология подростков. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПБ, 2004. – 381 с.
78. Терещенко И.В. Гипоталамический пубертантный синдром (этиология, патогенез, принципы терапии, диспансеризация): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1987. – 34 с.
79. Богданович В.Л. Гипоталамические синдромы. Клиника, диагностика // *Нижегородский медицинский журнал.* – 1994. – № 3. – С. 84-90.

80. Хижняк О.О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Харків, 2005. – 37 с.

81. Дзенис И.Т., Кузнецова М.Н. Нарушения репродуктивной системы в периоде детства и полового созревания. – М., 1986. – С. 66-71.

82. Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде (обзорная информация). – М.: НПО Союзмединформ, 1991. – 68 с.

83. Кузнецова И.В., Стрижанов А.Н. Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 2. – С. 7-10.

84. Нарушения полового развития / М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, Т.В. Семичева и др. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

85. Лукьянчиков В.С., Балаболкин М.И. Эндокринологические аспекты некоторых гипоталамических синдромов // Тер. архив. – 1985. – № 12. – С. 102-108.

86. Кадурин Т.Н. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). – СПб: Невский диалект, 2000. – 271 с.

87. Артымчук Н.В., Ушакова Г.А. Гипоталамический синдром и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 4. – С. 3-6.

88. Шилин Д.Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // Пробл. эндокринологии. – 1996. – № 1. – С. 20-25.

89. Малявская С.И., Шилин Д.Е. Поликистоз яичников у девушек как исход изолированного пубархе у детей // Труды III Всероссийского съезда эндокринологов. – М., 1996. – С. 230.

90. Ibanes L., Potan N., Charon et al. hyperinsulinemia, dislipidemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1057-1063.

91. Сметник В.Г., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 592 с.

92. Ожирение у подростков / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, Л.А. Чернова, А.Ю. Бельгов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 230 с.

93. Будрейко О.А., Плехова О.І. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду: клініко-лабораторні паралелі з метаболічним синдромом дорослих // Здоров'я України. – 2007. – № 22/1 (додатковий). – С. 66-67.

94. Вербовая Н.И., Лоткова Е.А. Некоторые аспекты патогенеза артериальной гипертензии при пубертатно-юношеском диспитуитаризме // Пробл. эндокринологии. – 1985. – № 3. – С. 22-26.

95. Медведев В.П., Куликов А.М., Егорова Л.В. и др. Динамика артериального давления и артериальной гипертензии у девушек с отставанием в половом развитии // Артериальная гипертензия. – 1997. – № 1. – С. 42-43.
96. Бельгов А.Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертензии у юношей с ожирением (гемодинамические и обменно-гормональные механизмы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 1994. – 16 с.
97. Зубкова С.Т., Терехова Г.М., Булдигина Ю.В. та ін. Патогенез серцево-судинних порушень у хворих на гіпоталамічний синдром нейроендокринно-обмінної форми // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 1 (10). – С. 48-51.
98. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбака, Г. Кнаппе, В. Карола: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1988. – 415 с.
99. Мостовой Ю.М., Константинович-Чичирелью Т.В. Особенности лечения глюкокортикоидостероидами средней длительности действия распространенных ревматических болезней // Журнал практического лікаря. – 2000. – № 3. – С. 30-35.
100. Ревматические болезни (руководство для врачей). – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
101. Pedersen S.B., Kristensen K., Hermann P.A. et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha 2A-adrenergicreceptor directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implication for the fetal fat distribution // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1869-1878.
102. Palin S.L., McTernan P.G., Anderson L.A. et al. 17 beta-estradiol and anti-estrogen ICI: compound 182, 780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes // Metabolism. – 2003. – Vol. 52. – P. 383-388.
103. Sutter-Dub M.T., Vergnaud M.T. Progesterone and glucose metabolism in the fetal rat adipocyte: effect on hexokinase activity // J. Endocrinol. – 1982. – Vol. 95. – P. 369-375.
104. Bjorntorp P. Regional obesity and NIDDM // Adv. Exp. Med. Biol. – 1993. – Vol. 334. – P. 279-285.
105. Мкртумян А.М., Чагай Н.Б. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 55-59.
106. Светлаков А.В., Яманова М.В., Махалова Н.А. и др. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным и глютеофеморальным ожирением // Проблемы репродукции. – 2001. – № 3. – С. 16-19.
107. Simoncini T., Genazzani A.R. Non-genetic actions of sex steroid hormones // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 148. – P. 281-292.

108. Barbagallo M.J., Shan J., Pang P.K. et al. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism // *Am. J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 8. – P. 66.
109. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Ленинград: «Медицина»: Ленинградское отделение, 1989. – 263 с.
110. British Heart Foundation Coronary Heart Disease Statistics. – London, British Heart Foundation, 1994.
111. Jung M.E., Rewal M., Perez E. et al. Estrogen protects against brain lipid peroxidation in ethanol-with-clawed rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2004. – Vol. 79. – P. 573-586.
112. Lin M.L., Xu X., Rang W.Q. et al. Influence of ovariectomy and 17 beta-estradiol treatment on insulin sensitivity, lipid metabolism and post-ischemic cardiac function // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 97. – P. 485-493.
113. Breuin J.M., Hiellen C.B., Pedersen S.B. et al. Estrogen reduces proinflammatory cytokines in rodent adipose tissue: studies in vivo and in vitro // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 142-146.
114. Dejager S., Pichard C., Giral P. et al. Particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2001. – Vol. 54. – P. 455-462.
115. Colilla S., Cox N.J., Ehrmann D.A. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 2027-2031.
116. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 341-355.
117. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов. – СПб.: Наука, 1998. – 172 с.
118. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай М.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. – ГЭОТАР: Медиа, 2006. – 416 с.
119. Nestler I.E. Obesity, insulin, sex steroid and ovulation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – Vol. 2. – P. 71-73.
120. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С. и др. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // *Проблемы репродукции.* – 2001. – № 6. – С. 33-36.
121. Митченко Е.И. Гендерные особенности метаболического синдрома и многофакторный подход к его лечению // *Здоров'я України.* – 2006. – № 14/1 (додатковий). – С. 38-39.
122. Meenwsen J.B., Samson M.M., Duursma S.A. et al. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142. – P. 4813-4817.

123. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы. Клиническая лекция // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 59-65.
124. Bottner A., Kratzsch J., Muller G. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4053-4061.
125. Серов В.Н., Канн Н.И. Ожирение и репродуктивное здоровье (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2004. – № 3. – С. 16-20.
126. Frisch R.E., Revelle R. Height and weight at menarche and hypothesis of critical body weight and adolescent events // *Science.* – 1970. – Vol. 169. – P. 397.
127. Hollmann M., Runnebaum B., Gerhard J. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women // *Hut. Reprod.* – 1996. – Vol. 11. – P. 1884-1891.
128. Matkovic V., Ilich J.Z., Skugor M. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 3239-3245.
129. Langhin G.A., Yen S.S.C. Hypoleptinemia in women athletes` absence of a diurnal rhythm with amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 318-321.
130. Chehab F.F., Lim M.E., Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 12. – P. 318-320.
131. Strobel A., Issad T., Camoin L. et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 18. – P. 213-215.
132. Jacobs H.S., Knuth U.A., Hull M.G.R. et al. Postpile amenorrhea-cause or coincidence? // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 2. – P. 940-945.
133. Пищулин А.А. Гипофункция яичников // В книге: Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
134. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агенство, 1997. – 592 с.
135. Сметник В.П. Состояние нейроэндокринной системы при синдроме истощенных яичников и при климактерическом синдроме: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1980. – 32 с.
136. Шишкин А.М., Воловникова В.А. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения в постменопаузальном периоде (обзор) // *Тер. Арх.* – 2002. – № 10. – С. 59-62.
137. Partaluppi F., Pansini F., Manfredini R. et al. Relative influence of menopausal status, age and body mass index on blood pressure // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – № 4. – P. 976-979.

138. Torgerson D.J., Thomas R.E., Campbell M.K. et al. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset // *Maturitas*. – 1997. – Vol. 26. – № 12. – P.21-25.
139. Сметник В.П. Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии. – М.: Медицина, 1996. – С.163-169.
140. Крымская М.Л. Климактерический период. – М.: Медицина, 1982. – С. 272.
141. Milewicz A., Bidzinska B., Mikulski E. et al. Influence of obesity and menopausal status on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels // *Gynecol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 196-203.
142. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause // *Climacteric*. – 2004. – Vol. 7. – P. 210-216.
143. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 1465-1477.
144. Kaplan L.M., Gabriel S.M., Kaenig J.I. et al. Galanin is an estrogen-inducible, secretory product of the rat anterior pituitary // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1988. – Vol. 85. – P. 7408-7412.
145. Dieguez C. Regulation of food intake during pregnancy and lactation // *Symposium «Neu Frontiers in Neuroendocrinology»*. – Milano, 2003. – P. 12.
146. Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения // *Журнал Академії медичних наук України*. – 2003. – № 3. – С. 423-437.
147. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Н. Пшеничникова и др. – М.: Медицина, 1993. – 499 с.
148. Серов В.Н., Тумилович Л.Г., Улятовская Л.Н. Клиническая и гормональная характеристика больных послеродовым ожирением // *Акуш. и гин.* – 1985. – № 9. – С. 26-29.
149. Дильман В.М. Гинекологическая онкология. – М.: Медицина, 1983.
150. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – 2-е изд. – М.: «МЕД Пресс-информ», 2006. – 520 с.
151. Архипкина Т.Л. Гормональный статус в перименопаузе у женщин, оперированных в репродуктивном возрасте по поводу синдрома поликистоза яичников // *Проблеми ендокринної патології*. – 2004. – № 1. – С. 49-54.
152. Пивоварова С.В., Романцова Т.И., Соснова Е.А. и др. Течение климактерического периода у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом // *Акуш. и гинекол.* – 2001. – № 1 – С. 52-54.

153. Балан В.Е. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при физиологическом и патологическом климактерии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1984.
154. Wilkins L. Abnormalities and variations of sexual development during childhood and adolescence // *Advances in Pediatrics*. – N.Y.: Interscience. – 1948. – Vol. 3. – P. 159.
155. Ibanes L., Dimartino-Nardi J., Potau N. et al. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21. – P. 671-696.
156. Cizza G., Dorn L.D., Lotsikas A. et al. Circulating plasma leptin and IGF-1 levels in girls with premature adrenarche: potential implications of a preliminary study // *Horm. Metab. Res.* – 2001. – Vol. 33. – P. 138-143.
157. Legro R.S. Detection of insulin resistance and its treatment in adolescents with polycystic ovary syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 15. – Suppl. 5. – P. 1367-1378.
158. Bouloumie A., Valet P., Dauzats M. et al. In vivo upregulation of adipocyte alpha 2-adrenoreceptors by androgens is consequence of direct action on fat cells // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, № 4. – Pt. 1. – P. C926-C931.
159. Mudali S., Dobs A.S. Effects of testosterone on body composition of the aging male // *Mech. Ageing Dev.* – 2004. – Vol. 125. – P. 297-304.
160. Калинин С. Особенности диагностики и лечения метаболического синдрома у мужчин // *Врач.* – 2004. – № 9. – С. 28-30.
161. Marin P., Holmang S., Jonsson L. et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men // *Int. J. Obesity*. – 1992. – Vol. 16. – P. 991-997.
162. Бутрова С.А., Савельева Л.В. Содержание лептина у больных ожирением // *Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов «Актуальные проблемы современной эндокринологии».* – СПб, 2001. – С.666.
163. Татонь Я. Ожирение. Патофизиология, диагностика лечение. – М.: Медицина, 1981. – 364 с.
164. Юлес М., Холло И. Динамика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. – Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1967. – 882 с.
165. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – Київ: Наукова думка, 1993. – 400 с.
166. Feldman H.A., Goldstein J., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates results of the Massachusetts male Aging Study // *I. Urology*. – 1994. – Vol. 151. – P. 54-61.

167. Rissanen J., Hudson R., Ross R. Visceral adiposity, androgens and plasma lipids in obese men // *Metabolism*. – 1994. – Vol. 43. – P. 1318-1323.
168. Björntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? // *J. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 230. – P. 195-201.
169. Kissebach A.H., Krakower G.R. Regional adiposity and morbidity // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74. – P. 761-811.
170. Bradley W.A., Gianturco S.H. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis, pathophysiological considerations // *J. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. S69-S75.
171. Bridley D.N. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in metabolic syndrome // *Int. J. of Obes.* – 1998. – Vol. 22, Suppl. 4. – P. S4.
172. Бондаренко В.А., Лучицкий Е.В., Караченцев Ю.И. Мужской гипогонадизм: современные подходы к диагностике // *Проблеми ендокринної патології*. – 2007. – № 2. – С. 85-97.
173. Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекомендации. – Харьков, 2000. – 16 с.
174. Handelsman D.J., Zajac J.D. Androgen deficiency and replacement therapy in men // *The Medical J. of Australia*. – 2004. – Vol. 180. – P. 529-535.
175. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. – М.: Медицина, 1984. – 238 с.
176. Бондаренко В.О. Статева функція у чоловіків, хворих на вторинний гіпогонадизм, у віддалені строки після призначення стимулюючої гормонотерапії // *Проблеми ендокринної патології*. – 2004. – № 1. – С. 55-59.
177. Верткин А., Калинин С. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов // *Новости медицины и фармации в Украине*. – 2006. – № 9 (191). – С. 6-7.
178. Печерский А.В. Частичный возрастной андрогенный дефицит. – Санкт-Петербург: Издательский дом СПб МАПО, 2005. – С. 17.
179. Зазеров В.Г., Северин Е.С. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы // *Вестник РАМН*. – 1998. – № 5. – С.29-35.
180. Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A. et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity and mitochondrial function in men // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1636-1642.
181. Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. et al. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 23. – P. 1869-1873.

182. Araujo A.B., Donnel A.B., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5920-5926.
183. Dockery F., Bullpitt C.J., Agarwal S. et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia // *Clin. Sci. (Lond).* – 2003. – Vol. 104. – P. 195-201.
184. Горпинченко И.И. Мужской гипогонадизм: клиника и лечение // *Здоровье мужчины.* – 2005. – № 1. – С.7-9.
185. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея. – М: Медицина, 1985. – 254 с.
186. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романова Т.И. Синдром гиперпролактинемии: диагностика и лечение. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы // *Материалы Российской научно-практической конференции / Под ред. акад. И.И. Дедова.* – М., 2001.
187. Берестовой О.А. Достинекс в гинекологии: теория и практика // *Здоровье женщины* – 2007. – № 1. – С. 151-159.
188. А.С. Ефимов, П.М. Бондар, О.В. Большова-Зубковська та ін. Ендокринологія / За ред. А.С. Ефимова. – К.: Вища школа, 2004. – 494 с.
189. Meuris S., Verloes A., Robyn C. Immunocytochemical localization of prolactin-like immunoreactivity in rat pancreatic islets // *Endocrinology.* – 1983. – Vol. 112. – P. 2221.
190. Greenman J., Tordiman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 48 (Suppl. 2). – P. 447-453.
191. Reznikov A.G., Retfory V., Gutkowska J. et al. Influence of catecholamines on galanin release from the hypothalamus and pituitary in vitro: inhibitory effect of dopamine // *Доповіді АН України.* – 1992. – № 7. – С. 164-166.
192. Leite V., Vrontakis M.E., Kasoer S. et al. Bromocriptine inhibits galanin gene expression in the rat pituitary gland // *Mol. Cell. Neurosci.* – 1993. – № 4. – P. 418-423.
193. Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* – 1998. – № 48(5). – P. 547-553.
194. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдалённые результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 316 с.

195. Курляндская Р.М., Романцова Т.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена // *Лечащий врач*. – 2004. – № 1. – С. 73-75.
196. Осипова А.А., Сметник В.П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии. Влияние терапии парлоделом, нарпролаком и достинексом // *Пробл. Репродукции*. – 2002. – № 1. – С. 12-17.
197. Тиреоидные гормоны / А.И. Гагельман, Г.А. Гайдина, Л.М. Гольбер и др. – Ташкент, 1972.
198. Стаут Р.У. Гормоны и атеросклероз. – М.: Медицина, 1985.
199. Шрейбер В. Патология желез внутренней секреции. – Прага: Авиценум, 1987. – 493 с.
200. Sims E.A. Experimental obesity, dietary induced thermogenesis and their clinical implication // *Clin Endocrin. Metab.* – 1976. – № 5. – С. 377.
201. Бутрова С.А. // В книге: Ожирение (этиология, патогенез, классификация) // *Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет II типа* / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – С. 12-13.
202. Бутрова С.А. Ожирение // В книге: *Болезни органов эндокринной системы* / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 555 с.
203. Гершман Д. Гипотиреоз и тиреотоксикоз // В книге: *Эндокринология* / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
204. Сейленс Л.Б. Ожирение. Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф.Фелига, Дж. Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена). – М.: Медицина, 1985. – Т. 2. – 416 с.
205. Sheikh M. Energy balance in subclinical hypothyroidism: no predisposition to obesity // *Int. J. Obesity*. – 1999. – Vol. 23 (Suppl. 5). – P. 82.
206. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – М.: Медицина, 1983. – 288 с.
207. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // *Биохимия*. – 1999. – Т. 64 (Вып. 6.). – С. 725-734.
208. Mantzoros C. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine regulation of food intake // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 4. – P. 8-12.
209. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Ленинград: Медицина, 1989. – 263 с.
210. Meir C., Staub J.J., Roth C.B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4860-4866.

211. Воронцов В.Л., Смирнова О.И. Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом // Клинический вестник. – 1997. – № 2. – С. 64-67.
212. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология (проблемы фармакотерапии). – М.: Медицина, 1983. – 288 с.
213. Килинский Е.Л., Славина Л.С. Поражения сердца при эндокринных заболеваниях. – М.: Медицина, 1972. – 272 с.
214. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Киев: Библиотечка практикующего врача, 2006. – 200 с.
215. Терещенко И.В. Субклинический гипотиреоз и его маски у лиц пожилого и старческого возраста // Труды VI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». – Москва: «Гэотар медицина», 1999. – С. 400-410.
216. Гаврилюк В.М. Субклінічний гіпотиреоз: Особливості ліпідного обміну, функціонального стану серцево-судинної системи та нейро-м'язової систем за умов їхньої недостатності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2005. – С. 23.
217. Татарчук Т.Ф., Давыдова Ю.В., Косянчук Н.Ю. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Клиническая лекция // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 66-70.
218. Cramer D.W., Sluss P.M., Powers R.D. et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? // J. Assisted Reprod. Genet. – 2003. – Vol. 20. – P. 210-215.
219. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринолог. – 2003. – № 2. – С. 23-31.
220. Зинчук С.Ф. Проблемы и перспективы применения препаратов левотироксина и пути оптимизации их применения // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 39-42.
221. Bando J., Ushioji Y., Okafuji K. et al. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2002. – Vol. 16. – P. 408-415.
222. Nussey S.S., Whitehead S.A. Endocrinology. An integrated approach. – BJOS Scientific Publishers Limited, 2001. – 358 p.
223. Лажімі К.Б.Х. Функціональний стан щитоподібної залози при метаболічному синдромі // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – № 3. – С. 23-29.
224. Изможерова Н.В., Попов А.А., Строкова О.Ю. и др. Частота тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистой патологии у женщин в климактерическом периоде // Проблемы эндокринологии. – 2007. – № 1. – С. 36-39.

225. Хижняк О.О. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у мальчиков при гипоталамическом синдроме пубертатного периода // Проблемы эндокринной патологии. – 2004. – № 1. – С. 30-35.

226. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. М.Д. Тронька. – 2-ге вид., переробл., доп. – // Київ: Здоров'я України, 2007. – С. 352.

227. Londono J.H., Bray J. G. Effect of weight reduction, triiodothyronine and diethylstilbestrol on growth hormone in obesity. – Metabolism. – 1969. – Vol. 18. – N 19. – P. 986-991.

228. Балаболкин М.И. Содержание гормона роста в сыворотке крови в норме и при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Л., 1971.

229. Вербовая Н.И., Булгакова С.В. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные связи // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 3 – С. 44-47.

230. Knittle J.L. Obesity in childhood: a problem tissue cellular development // J.Pediat. – 1972. – Vol. 81 – P. 1048.

231. Затулина М.В. Состояние гормональных и метаболических показателей у больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1989.

232. Дедов И.И., Петеркова В.А., Фофанова О.В. и др. Соматотропная недостаточность и другие формы нарушения роста у детей. – М.: Евразия, 1997. – 60 с.

233. Вишнеvsька О.А. Діагностичні маркери ефективності лікування дітей з соматотропною недостатністю препаратами гормону росту // Проблемы эндокринной патологии. – 2007. – № 4 – С.50-53.

234. Rosen T., Bengtsson B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism // Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P. 285-288.

235. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones P.J., Clayton R.N. The effect of hypopituitarism on life expectancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 1169-1172.

236. Bulow B., Hagmar L., Mikocry Z. et al. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1997. – Vol. 46. – P. 75-81.

237. Mary Vance Lee, Mauras Nely. Применение гормона роста у взрослых и детей (обзор литературы) // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 43-52.

238. Шурьгин Д.Я. Заболевания зубной (вилочковой) железы. Руководство по внутренним болезням. – Л.: Медицина, 1996. – Т. 7. – С. 533-545.

239. Терещенко И.В., Кривошекова О.Ю. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных пубертатно-юношес-

ким диспитуитаризмом // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 5. – С. 18-21.

240. Вдовиченко Ю.П., Фортуна И.О. Использование энзимотерапии для коррекции нарушений менструального цикла у пациенток с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Репродуктивное здоровье женщин. – 2004. – № 1 (17). – С. 117-120.

241. Даржаев З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейроэндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики): Дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 139 с.

242. Артамонов В.С., Михайлюта М.А. Применение агонистов дофамина для коррекции нарушений менструального цикла при нейрообменном эндокринном синдроме // Здоровье женщины. – 2002. – № 4. – С. 36-38.

243. Воинова А.М., Ананенко А.А., Казенцева Л.З. и др. Критерии дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся ожирением у детей // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990. – № 11. – С. 30-36.

244. Гречанина О.Я. Нові технології майбутнього // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 1999. – № 11. – С. 4-9.

245. Старкова Н.Т., Дворяшина Н.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 54-58.

246. Кононенко И.В., Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Метаболический синдром с позиций эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 2. – С. 36-41.

247. Casanueva F., Dieguers C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin // Front. Neuroendocrinol. – 1999. – Vol. 20 (4). – P. 317-363.

248. Mantzoros C. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine regulation on food intake // Mol. Psychiatry. – 1999. – Vol. 4. – P. 8-12.

249. Heymsfield S., Greenberg A., Fujiokak et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // JAMA. – 1999. – Vol. 282 (16). – P. 1568-1575.

250. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика, 2002. – 128 с.

РОЗДІЛ 5

ОЖИРІННЯ І КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК

5.1. Серцево-судинна патологія у хворих з ожирінням

Ожиріння в даний час ідентифікується як значний чинник ризику серцево-судинних захворювань і асоційованих станів. Проте досить складно і навіть неможливо визначити, чи відображають захворювання, які виявляють у хворих з надмірною масою тіла, роль ожиріння як такого, чи вплив пов'язаних з ним чинників. Незалежно від того, яка роль цього зв'язку, не викликає сумніву те, що ризик захворюваності і смертності від різних захворювань у осіб з ожирінням значно збільшений.

Останніми роками до ожиріння прикута пильна увага у зв'язку з медичною, соціальною і економічною значущістю цієї проблеми. Серцево-судинна патологія займає провідне місце серед причин смертності і захворюваності населення. Важливе значення у виникненні кардіальних і церебральних порушень відіграють такі чинники, як надмірна маса тіла і ожиріння. ВООЗ визначає ожиріння як найбільш гнітючий до певної міри запущений стан, який загрожує як розвиненим країнам, так і таким, що розвиваються [1].

Підставою для заклопотаності медичної громадськості служить положення про те, що ожиріння запускає за типом тригерного механізму лавину серцево-судинних, запальних, ниркових, метаболічних, протромбічних ускладнень, які формують плацдарм для розвитку таких станів, як АГ, ІХС, серцева недостатність, раптова смерть, інсульт, ЦД, ниркова недостатність.

При вираженому ожирінні відмічається передчасна смертність, обумовлена несприятливим впливом надмірної жирової маси на серце і легені. За даними Collaborating Group, яка проводила порівняльну оцінку головних чинників ризику і регіональної частоти захворювань, виявилось, що ожиріння сьогодні шостий за значущістю чинник ризику, відповідальний за захворюваність у всьому світі та вносить свій значний внесок до несприятливих медичних наслідків [2]. Драматичне підвищення частоти ожиріння можна вважати глобальним феноменом, що асоціюється з акумуляцією ризику серцево-судинних захворювань. Важливе значення має факт підвищення маси тіла в пізніші вікові періоди.

Більшість людей мають нормальну масу тіла до 20 років і зміна ваги починається в пізніші періоди життя. У чоловіків цей період відповідає 20-30 рокам, тоді як у жінок – на 10-15 років пізніше і особливо після менопаузи. Збільшення маси тіла в молодому і середньому віці у чоловіків і жінок призводить до достовірного підвищення ризику серцево-судинних захворювань. Чоловіки і жінки навіть з невеликим збільшенням маси тіла на 5-10 кг мають підвищений ризик ІХС, цукрового діабету II типу і гіпертензії, порівняно з особами, у яких маса тіла збільшилася не більше ніж на 2 кг при порівняно з 18-20-річним віком. У жінок, що не курять, з перевищенням маси тіла на 10 кг, порівняно з 18-річним віком, вища кардіоваскулярна смертність, ніж у тих, у кого приріст маси тіла не більше 4 кг при зіставленні з показниками у 18 років [3, 4, 5].

5.2. Ожиріння і артеріальна гіпертензія

Більшість хворих з надмірною масою тіла мають високий АТ. АГ більш ніж в 6 разів частіше зустрічається у осіб з ожирінням, ніж у худих. Ці дані були отримані ще в 1978 році при проведенні скринінгового дослідження 1 млн американців [6]. Широкомасштабні дослідження (Second National Health and

Nutrition Examination Survey) показали, що серед американців з надмірною масою тіла у віці 20-75 років в 3 рази більше хворих з АГ, ніж серед осіб з нормальною масою тіла, більше того, найбільший ризик серед осіб молодого віку [7].

У одному з найбільших за кількістю залучених осіб, рандомизированому контрольованому дослідженні вивчався вплив ожиріння на розвиток АГ (Hypertension Control Program). Було встановлено, що 50 % осіб середнього віку з надмірною масою тіла мають АГ [8]. Проспективне когортне дослідження різних вікових груп чоловіків встановило, що 2/3 випадків АГ пов'язано з підвищеною масою тіла [9]. За даними Фремінгемського дослідження, 78 % чоловіків і 65 % жінок з АГ мають ожиріння. Збільшення маси тіла на кожні 10 фунтів підвищує АТ на 4,5 мм рт.ст., а збільшення маси тіла на 5 % проковує розвиток АГ протягом 4 років, причому цей ризик достатньо високий – 30 % [10].

У дослідженні Intersalt Cross-Sectional Survey виявлено, що ІМТ корелює з АТ незалежно від вживання з їжею натрію і калію [11]. У дослідженні Swedish Obesity Study у 44-51% осіб з ожирінням була виявлена АГ [12]. Передбачається, що контроль маси тіла може елімінувати 48 % АГ з популяції білих осіб і 28 % АГ з популяції осіб з чорною шкірою [13].

Результати дослідження NHANES III представляють специфічні показники поширеності високого АТ в групах, що відрізняються за віком та ІМТ. Серед чоловіків розповсюдження високого АТ прогресивно збільшується з підвищенням ІМТ з 15 % при ІМТ <25 кг/м² до 42 % при ІМТ ≥ 30 кг/м². Жінки показали схожі результати: поширеність АГ була 15 % при ІМТ <25 кг/м² і 38 % при ІМТ >30 кг/м². Тенденція до вищої частоти АГ у міру підвищення ІМТ була схожою для білих, осіб чорної раси і мексико-американців обох статей. Після корекції на вік частота АГ була вищою у осіб чорної раси при будь-якому рівні ІМТ [13].

У Фінляндії проведене тривале, з 1982 по 1997 рік, дослідження співвідношення трендів АТ і ожиріння у нормотензивної та гіпертензивної популяцій [14]. В ході спостереження

встановлено, що 85 % випадків АГ визначається у осіб з ІМТ більше 25 кг/м². У дослідженні Augsburg Monica Survey відмічено, що поширення АГ у осіб середнього віку без ожиріння склало 19 %, а у осіб з ІМТ більше 30 кг/м² частота АГ збільшувалася до 55 %, незалежно від статі і віку [15].

При оцінці взаємовідношень окружності талії, АТ і рівня інсуліну в популяції м. Квебек (Канада) встановлений вищий рівень АТ у осіб з абдомінальним типом ожиріння, порівняно з особами з периферичним типом розподілу жирової тканини [16].

Встановлено, що збільшення маси тіла – це потенційний чинник ризику для подальшого розвитку АГ. Разом з тим, дані, отримані в різні роки, з використанням неоднорідних популяцій, не цілком однозначні, хоча зберігається загальна тенденція. За даними Фремінгемського дослідження, на кожні 4,5 кг підвищення маси тіла САТ збільшується на 4,4 мм рт.ст. у чоловіків і 4,2 мм рт.ст. у жінок [17]. Епідеміологічні дослідження встановили чітку і високу кореляцію між ожирінням і АГ. Дані дослідження NHANES показали значний і лінійний взаємозв'язок між ІМТ і САТ, ДАТ і пульсовим тиском в американській популяції. На регресивній моделі, скоректованій на вікові зміни АТ, виявлено підвищення САТ на 1 мм рт.ст. при збільшенні ІМТ на 1,7 кг/м² у чоловіків і 1,25 кг/м² у жінок, а також збільшення окружності талії на 4,5 см у чоловіків і 2,5 см у жінок [18]. У дослідженні Nurses' Health Study, яке включало 80000 жінок, встановлено, що збільшення ваги на 5 кг після 18 років асоціюється з 60 % відносним ризиком розвитку АГ, порівняно з тими жінками, які додали 2 кг і менше. У тих жінок, у яких маса тіла збільшилася на 10 кг і більше, ризик підвищується в 2,2 раза [19]. Подібна тенденція спостерігається і в інших популяціях дорослих [20].

5.3. Ожиріння і атерогенний потенціал

Ожиріння має високий атерогенний потенціал, про що свідчить велика частота кардіоваскулярної патології у осіб з підвищеним ІМТ.

Для встановлення зв'язку між ожирінням і атеросклерозним ураженням коронарних і цереброваскулярних судин були використані три методичні підходи: 1) дослідження впливу ожиріння на серцево-судинний ризик; 2) епідеміологічні спостереження, що встановлюють взаємозв'язок між захворюваністю, смертністю від ІХС і інсульту; 3) патолого-анатомічні вивчення коронарних судин.

В результаті використання цих методологій отримані неоднозначні результати. Ожиріння було могутнім предиктором розвитку коронарної хвороби серця у близько 2000 чоловіків середнього віку, у яких індекс маси тіла перевищував 30 кг/м^2 , що було виявлено в результаті 10-18 річних досліджень. [21]. Спостереження за групою молодих північноамериканців протягом 26 років підтвердило значення ожиріння як незалежного чинника ризику ІХС [22].

Такі проспективні дослідження, як Framingham Study [17], Honolulu Heart Program [23], Paris Prospective Study [24], Study of Men Born in 1913 [25], Study of Women in Gothenburg [26] ідентифікували ожиріння як значний чинник ризику серцево-судинних захворювань і смертності. Фремінгемське дослідження визначає ожиріння як незалежний чинник ризику ІХС, переважно у жінок, в результаті тривалого періоду спостереження (26 років) [27].

Проспективні епідеміологічні дослідження, проведені останніми роками, постійно доводять, що надмірна маса тіла і ожиріння асоціюються з підвищеним ризиком ІХС. Надмірна маса тіла і ожиріння спричиняють розвиток ІХС як у чоловіків, так і у жінок [28].

У ряді спостережень було звернено увагу на те, що значним чинником серцево-судинних захворювань є абдомінальне ожиріння [29, 30], причому абдомінальне ожиріння є

істотнішим чинником ризику розвитку ІХС, ніж ожиріння загалом, для чоловіків і жінок. Тоді як відносний ризик ІХС, що асоціюється з ожирінням, зменшується при старінні, абдомінальне ожиріння залишається незалежним предиктором ІХС у чоловіків всіх вікових груп, включно немолодих.

Дані Nurses' Health Study показали, що для американок з ІМТ в межах 27-29 кг/м² відносний ризик розвитку ІХС підвищується в 1,8 раза, а при ІМТ більше 29 кг/м² в 3,3 раза вище, порівняно з жінками з ІМТ менше 21 кг/м². Збільшення ваги також підвищує ризик ІХС незалежно від попереднього ІМТ. Це особливо демонстративно у верхній квантилі, при якій маса тіла збільшується більш ніж на 20 кг [19].

Зв'язувальною ланкою між підвищенням ІМТ і ризиком розвитку ІХС є дисліпідемія. Встановлена позитивна кореляція між ІМТ і рівнем тригліцеридів. Проте негативна кореляція між холестеринем ЛПВЩ і ІМТ може бути навіть важливішою, оскільки холестерин ЛПВЩ має важливіше антиатерогенне значення, ніж підвищений рівень тригліцеридів. Встановлено, що у міру того, як ІМТ перевищує 21 кг/м², прогресивно розвивається дисліпідемія із збільшенням проатерогенних ЛПНЩ, що призводить до підвищення ризику ІХС в 3-6 разів [31, 32].

За нашими даними, у здорових осіб рівень холестерину ЛПНЩ склав (2,85±0,17) ммоль/л, у хворих гіпертонічною хворобою з нормальним ІМТ – (3,44±0,14) ммоль/л, з передожирінням – (3,67±0,17) ммоль/л, з ожирінням I, II, III ступенів, відповідно, (3,77±0,22) ммоль/л, (4,02±0,21) ммоль/л, (4,1±0,04) ммоль/л [33]. У здорових осіб рівень холестерину ЛПВЩ склав (1,73±0,11) ммоль/л, у хворих гіпертонічною хворобою з нормальною масою тіла – (1,05±0,14) ммоль/л, з передожирінням – (1,09±0,9) ммоль/л, з ожирінням I, II, III ступенів відповідно (1,09±0,13) ммоль/л, (1,03±0,13) ммоль/л, (0,84±0,47) ммоль/л. Рівень тригліцеридів у хворих з гіпертонічною хворобою мав тенденцію до збільшення у міру зростання ІМТ. Нами встановлено, що у хворих гіпертонічною хворобою є атерогенна спрямованість дисліпідемії, яка посилюється при супутньому ожирінні.

Вплив ожиріння на смертність відомий вже більше 2000 років. Гіппократ писав: «... раптова смерть частіше зустрічається у повних, ніж у струнких». Смертність асоціюється з надмірною масою тіла, збільшується відповідно до ступеня ожиріння. В основному ці спостереження були зроблені в результаті епідеміологічного дослідження.

У дослідженні Nurses' Health Study встановлено, що ризик смерті прогресивно зростає у жінок з ІМТ понад 29 кг/м². Смертність була найнижчою серед жінок, чия маса тіла на 15 % була меншою за середню для жінок аналогічного віку або серед тих, чия маса тіла була стабільною з молодих років [19]. Взаємозв'язок між ожирінням і ризиком смерті від серцево-судинних захворювань був підтверджений дослідженням 8373 фінських жінок віком від 30 до 59 років, яке тривало впродовж 15 років [34]. Це дослідження виявило, що кожне збільшення маси тіла на 1 кг підвищує ризик коронарної смерті на 1-1,5 %. Частково ці дані пояснюються зв'язком між масою тіла і рівнем АТ.

Це епідеміологічне дослідження було продовжено і включало до 2005 року результати спостережень за 47212 фінськими чоловіками і жінками середнього віку [35]. Проспективні епідеміологічні дослідження показали, що серцево-судинна і загальна смертність зростає у міру збільшення частоти надмірної маси тіла і ожиріння, які передбачають ризик серцево-судинної смертності як у чоловіків, так і у жінок.

За даними D.B. Allison і співавт. (1999), у США щорічно від 280000 до 325000 смертей мають причинний зв'язок з ожирінням, причому більш ніж 80 % цих смертей припадає на людей з ІМТ понад 30 кг/м² [36]. Асоціація надмірної маси тіла, ожиріння із серцево-судинною і загальною смертністю спостерігається у всіх етнічних групах, хоча в США відносний ризик був вищий у білих осіб, порівняно з афроамериканцями.

У дослідженні, проведеному впродовж 14 років серед 620116 чоловіків і 262019 жінок, які були здорові і не курили, встановлено, що в обох групах ІМТ асоціювався з підвищеною частотою смерті від всіх причин, зокрема від серцево-судинних зах-

ворювань [37]. Вплив надмірної маси тіла на смертність був більш виражений у осіб молодого віку, порівняно з немолодими. Дослідження Aerobics Center Longitudinal Study включало 25714 чоловіки, тривалість спостереження – 1-10 років [38]. Була виявлена вища смертність від всіх причин і серцево-судинних захворювань, зокрема, у осіб з ІМТ більше 30 кг/м² і найнижча – у осіб з ІМТ в діапазоні 18,5-24,9 кг/м².

У численнішому дослідженні (457785 чоловіків і 588369 жінок) впродовж 14 років спостереження найнижча частота смертності у чоловіків була в групі з ІМТ 23,5-24,9 кг/м², у жінок – 22,0-23,4 кг/м². Серед осіб з ІМТ більш ніж 40 кг/м² відносний ризик смерті був в 2,6 раза вищий у чоловіків і 2,0 раза вищий для жінок, порівняно з тими, у кого ІМТ був між 23,5 і 24,9 кг/м². Чоловіки і жінки негроїдної раси мали нижчий ризик, ніж відповідні категорії білошкірих [39].

У назві своєї статті, опублікованої в 2005 році, автори ставлять питання: чи є ожиріння чинником ризику смертності при проведенні операції аорто-коронарного шунтування? При аналізі фактичного матеріалу автори роблять висновок про те, що маса тіла не є істотним чинником ризику, проте в підгрупах найнижча смертність виявлена серед хворих з підвищеною масою тіла і передожирінням, порівняно з хворими з ожирінням і зниженою масою тіла [40].

У проспективному дослідженні, проведеному в Європі, отримані дані, які свідчать про те, що наявність метаболічного синдрому і ожиріння як одного з його компонентів, передбачає підвищену смертність від серцево-судинних захворювань, причому ці ефекти підвищуються, якщо ожиріння виявляється вже у молодому віці, що значно підвищує ризик смерті в старшому віці [41].

Дослідження Asia-Pacific Cohort Collaboration Study охоплювало більше 300000 дорослих і тривало майже 7 років. Було встановлено, що зміна на одну одиницю ІМТ дає різницю в 9 % у частоті ІХС і 8 % у смертності, обумовленій АГ і ішемічними інсультами [2]. Хоча в цьому дослідженні встановлений чіткий зв'язок між ожирінням і смертністю від

АГ, проте виявлений більш виражений вплив ІМТ на частоту ішемічного, порівняно з геморагічним інсультом. Ці результати знайшли підтвердження у великому проспективному когортному дослідженні жінок. ІМТ виявився сильним чинником ризику ішемічного інсульту, але не геморагічного. На ці взаємозв'язки впливали АГ, цукровий діабет і підвищений рівень холестерину [42]. У Honolulu Heart Program і Фремінгемському дослідженні виявлено, що кількість пацієнтів, госпіталізованих з ішемічним інсультом, збільшується на 10-30 % при підвищенні ІМТ на 3 кг/м² [43].

Спроби за допомогою анатомічних досліджень встановити взаємозв'язки між ожирінням та ІХС привели до неоднозначних результатів. Bogalusa Heart Study з проведенням аутопсії підтвердило, що ожиріння підвищує ризик коронарного атеросклерозу [44]. Контрастом служать деякі патологоанатомічні дослідження, в яких не виявлена різниця в частоті коронарної хвороби серця у чоловіків і жінок на підставі індексів, що документують ожиріння. Більше того, у ряді досліджень з використанням коронарографії не встановлено зв'язків між ожирінням і коронарним атеросклерозом. Інтерпретація таких дещо несподіваних даних знаходить своє логічне пояснення відповідно до гіпотези S. Glagov і пізніше проведених досліджень з використанням епікардіальної або внутрішньосудинної ультразвукової техніки [45, 46, 47]. Згідно з цим спостереженням, ранньою відповіддю на розвиток коронарного атеросклерозу є компенсаторне розширення або позитивне ремоделювання судини до тих пір, поки площа стенозу не досягне 40 %. З подальшим збільшенням кількості атеросклеротичних бляшок компенсаторне судинне ремоделювання припиняється і відбувається зменшення просвіту судини. Використовуючи інтракоронарну ультразвукову систему група дослідників в клініці Мейо провела вивчення вираженості коронарного атеросклерозу і судинного ремоделювання у пацієнтів з проксимальними коронарними артеріями більше 2,0 мм в діаметрі, які не мають більше ніж 30 % стенозу за даними катетеризації [48]. Пацієнти були поділені на 3

групи: 1 група – ІМТ ≤ 25 ; 2 група – ІМТ між 25 і 30; 3 група – ІМТ > 30 кг/м². Проведене внутрішньокоронарне ультразвукове дослідження показало, що ожиріння незалежно асоціюється з коронарним атеросклерозом у людей з ангіографічно нормальними судинами або помірно вираженим коронарним атеросклерозом.

Наявність ожиріння зменшує тривалість життя людини. Ще в 1760 році Malcolm Fleming зробив прозорливе спостереження «огрядність, особливо надзвичайно виражена, може викликати хворобу, оскільки перешкоджає нормальному здійсненню життєвих функцій і таким чином скорочує життя, вистилаючи шлях небезпечними ускладненнями». Було проведено ряд досліджень, як правило, епідеміологічних, в яких на основі статистичних прийомів була розрахована майбутнє зменшення років життя людини з урахуванням надмірної маси тіла.

Використовуючи дані Фремінгемського дослідження, A. Peeters і et al. визначили, що жінки, які не курять з ІМТ >25 кг/м² після 40 років втрачають 3,3 року життя, а чоловіки, які не курять, втрачають 3,1 року, порівняно з особами, що мають нормальну масу тіла [49]. Якщо ІМТ > 30 кг/м², жінки що не курять втрачають 7,1 року, а чоловіки, що не курять, – 5,8. Отримані кількісні критерії скорочення тривалості життя у зв'язку з ожирінням значно відрізняються від таких показників, як стать, етнічна належність. K.R. Fontaine і співавт. на підставі результатів дослідження Third Health and Nutrition Examination Survey розрахували, що оптимальний ІМТ для довгожителів 23–25 кг/м² для білих і 23–30 кг/м² для чорних [50]. При ІМТ більше 45 кг/м² втрата життя складає 13 років для білих чоловіків і 8 років для білих жінок. Ефект втрати років життя для чорних жінок був значно меншим. Передбачається важливість етнічних відмінностей в маніфестуючому впливі ожиріння на здоров'я.

5.4. Ожиріння і цукровий діабет

Частими супутниками ожиріння є такі метаболічні порушення, як цукровий діабет і дисліпідемія, які виконують роль провідних чинників ризику серцево-судинних захворювань. За принципом синергізму ці стани підвищують смертність, скорочують тривалість життя, тому цілком виправданим слід вважати появу терміну «кардіометаболічний синдром».

Результати Фремінгемського дослідження, яке має 50-річну історію і триває в даний час, показали роль чинників ризику як незмінних (вік і стать), так і змінних (дисліпідемія, куріння, підвищений АТ), в прогнозі розвитку ІХС. Докладніший аналіз отриманих даних був зроблений останніми роками. Незважаючи на деякі незначні відмінності показників, результати доводять, що великий внесок до «кінцевих точок» серцево-судинних ускладнень вносять компоненти метаболічного синдрому [51]. Як у розвинених, так і в країнах, що розвиваються, ожиріння асоціюється з виникненням інсулінорезистентності, толерантності до глюкози і цукрового діабету.

Чинником, який погіршує прогноз серцево-судинних захворювань, визнаний ЦД II типу. Цукровий діабет має чітку і сильну асоціацію з надмірною масою тіла у всіх етнічних групах як у чоловіків, так і жінок. Ризик ЦД підвищується залежно від ступеня і тривалості ожиріння.

У дослідженні Nurses' Health Study встановлено, що ризик цукрового діабету найнижчий у осіб з ІМТ менше 22 кг/м². Відповідно, з підвищенням ІМТ у чоловіків і жінок збільшується ризик розвитку цукрового діабету. У випадках наявності ІМТ 35 кг/м² відносний ризик зростає в 400 разів або на 4000 %. При ІМТ понад 35 кг/м² ризик розвитку ЦД підвищується до 60,9 раза або на 6000 % після корекції такого показника, як вік [52].

Подібна сувора лінійна залежність виявлена у чоловіків в дослідженні Health Professionals Follow-Up Study [53]. Найменший ризик ЦД відмічається у чоловіків, що мають ІМТ

менше 24 кг/м². Ці показники дещо вищі, ніж для жінок у вищезгаданому дослідженні.

Збільшення маси тіла також є ризиком ЦД і часто передують клінічним проявам захворювання. Близько 65 % випадків ЦД «зобов'язані» своєю появою наявності надмірної маси тіла. Надбавка маси тіла на 20 кг при зіставленні з початковим показником в 18 років супроводжується зростанням ризику ЦД в 15 разів, тоді як втрата ваги на 20 кг знижує ризик практично до нуля [53].

При тривалому спостереженні також відмічена чітка і виражена кореляція між тривалістю ожиріння і зміною рівня глюкози крові при підвищенні тесту толерантності до глюкози. Якщо ожиріння спостерігається менше 10 років, рівень глюкози не змінюється. При значній тривалості ожиріння (від 10 до 45 років) відмічається приблизно лінійна залежність підвищення рівня глюкози в крові після перорального навантаження глюкозою.

Взаємозв'язок між ожирінням і цукровим діабетом II типу настільки близький, що Е.А.Н. Sims et al., вивчаючи в 1972 році ендокринні і метаболічні ефекти ожиріння у чоловіків, запропонували термін «diabesity», об'єднавши два терміни «diabetes» і «obesity». Ці автори показали, що у молодих чоловіків, які не мають сімейного анамнезу ЦД, проте в результаті переїдання впродовж 6 місяців досягали ІМТ більше 28,0 кг/м², визначалися оборотний підвищений рівень інсуліну, глюкози, тригліцеридів і порушення толерантності до глюкози [54].

Цей термін повторили Р. Zimmet et al., визначаючи метаболічний синдром як асоційований стан епідемії ожиріння і ЦД [55]. Дослідження останніх років підтверджують це положення і раніше отримані спостереження. J.Stevens і et al. у своїй роботі оцінювали чутливість і специфічність антропометричних даних для прогнозу розвитку ЦД [56]. В ході спостереження вони показали, що приблизно 90 % осіб, у яких розвинувся ЦД II типу, мали ІМТ більше 23 кг/м² і ризик захворювання підвищується, якщо надбавка маси тіла відбула-

ся в молодшому віці, особливо в дитинстві; у осіб з сімейним анамнезом ЦД; за наявності абдомінального ожиріння; у осіб, чиї матері мали гестаційний ЦД.

Судинні ускладнення, включні погіршення скоротливої здатності міокарда і проліферативні зміни, є найбільш важливими ускладненнями, що асоціюються з ЦД. Істотний внесок в цей процес, можливо, робить хронічна гіперглікемія. Проте точні механізми, відповідальні за судинну дисфункцію, що індукується гіперглікемією, залишаються не до кінця вивченими.

У зв'язку з важливою роллю аденілциклазної системи в модуляції різних судинних функцій, включно проліферацію клітин, судинний тонус і реактивність, можна припустити, що порушення сигнальних механізмів цієї системи відповідальне за судинні ускладнення ЦД. Аденілциклазна система представлена трьома компонентами: рецепторним; каталітичним; стимульовальними і інгібувальними гуанілінуклеотидними, регуляторними протеїнами. G α -протеїни гетеротриметричні і складаються з α , β і γ субодиниць. Три різні форми G α : G α -1, G α -2, G α -3 кодуються різними генами. Всі три форми G α беруть участь в інгібуванні аденілциклазної системи і активації передсердних K $^{+}$ каналів [57]. Порушення в експресії G-протеїнів і регуляції аденілциклазної системи були виявлені при таких різних патофізіологічних станах, як серцева недостатність і АГ. У мишей з дефіцитом G α -2 виявлений фенотип інсулінорезистентності [58].

У експериментальному дослідженні вивчали вплив гіперглікемії на експресію G-протеїну в гладком'язових клітинах і інтактній аорті щурів, у яких моделювали ЦД, виходячи з відомого положення, що гіперглікемія є основною причиною серцево-судинних ускладнень при ЦД [59]. Дизайн дослідження полягав в дії глюкозою різної концентрації тривалістю від 24 до 96 годин і вимірюванні рівня G-протеїну за допомогою використання специфічних антитіл. Для оцінки функції G-протеїну оцінювали активність аденілциклази в умовах блокування або стимуляції агоністами. Було встановлено, що

рівні $G_{i\alpha-2}$ і $G_{i\alpha-3}$ протеїнів в мембранах гладком'язових клітин і аорти під впливом глюкози впродовж 3 або 4 днів були значно знижені порівняно з контролем. На додаток до цього, рецептор-залежна і рецептор-незалежна функції $G_{i\alpha}$ протеїнів були пригнічувані в гіперглікемічних клітинах порівняно з контролем, що було продемонстровано шляхом інгібування аденілциклазної активності, обумовленої фосколіном, у відповідь на низьку концентрацію ангітензину II, оксотреморину або C-ANP4 (аналога передсердного натрійуретичного пептиду). З іншого боку, стимулюючі ефекти глюкагону, ізопротеренолу на аденілциклазну активність були значно нижчі в гіперглікемічних клітинах, порівняно з контролем, тоді як базальна аденілциклазна активність була також значно нижчою в гіперглікемічних клітинах. Ці результати вказують, що знижені рівні і активність $G_{i\alpha}$ протеїнів і аденілциклазних сигнальних механізмів, обумовлені гіперглікемією, можуть бути важливими чинниками, що визначають серцево-судинні ускладнення, що асоціюються з ЦД [59].

5.5. Абдомінальне ожиріння як агресивний метаболічний чинник

При аналізі даних, представлених в науковій літературі, привертає увагу певна закономірність. Загальні показники ожиріння, які визначають відповідно до кількісних ІМТ за класифікацією ВООЗ, мають достатньо чітку асоціацію з розвитком кардіальної патології. Ожиріння провокує прискорення розвитку чинників, які підсумовують серцево-судинний ризик в цілому. Проте в недавно опублікованому систематичному огляді представлений сумнів щодо такого твердження [60]. На підставі мета-аналізу когортних досліджень автори роблять висновок, що у осіб з надмірною масою тіла і помірним ожирінням загальна і серцево-судинна смертність нижча, порівняно з особами з нормальною масою тіла. У даному дослідженні також не було виявлено асоціації між ІМТ і ризиком

повторного інфаркту або реваскуляризації. Пояснити такі суперечності даних можна тим, що багато методологічних проблем і відмінностей, які виникають в процесі дослідження, обумовлено використанням ІМТ як маркера ризику. ІМТ оцінює ожиріння переважно периферичного типу. Метаболічно активнішою є вісцеральна жирова тканина, і саме вісцеральне ожиріння частіше поєднується з таким станом, як АГ, ЦД II типу, дисліпідемія, тромбогеморагічна готовність. Саме така комбінація є фатальною для ранньої серцево-судинної смерті. Ключовим моментом формування цього синдрому є вісцеральне ожиріння або абдомінальний тип ожиріння, який, разом з гіпертензією, гіпертригліцеридемією, толерантністю до глюкози, за образним висловом N.M. Kaplan, відомий як «смертельний квартет» [61].

У класичному Фремінгемському дослідженні зроблені важливі в прогностичному плані спостереження, які достатньо часто цитують в наукових публікаціях. Вельми примітно, що на підставі тривалих проспективних досліджень сформований висновок про взаємозв'язок типу розподілу жиру з метаболічними чинниками ризику.

За даними епідеміологічних і клінічних спостережень встановлено, що вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, порівняно з периферичним, має могутніший ушкоджувальний ефект. Домінуюча роль абдомінального ожиріння пояснюється його більш вираженою «патогенністю», при цьому ожиріння виступає не тільки як самостійний агресивний чинник, а часто пов'язане з іншими компонентами метаболічного синдрому – інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, мікроальбумінурією, атерогенною дисліпопротеїдемією, що призводить до накопичення порушень, які є основою формування патологічних станів.

Більшість дослідників виявили більшу поширеність АГ у хворих з вісцеральним типом ожиріння, ніж очікувалося на підставі підвищення індексу маси тіла [62, 63]. У епідеміологічному дослідженні більш ніж 14000 американців білої і африканської рас у віці від 45 до 65 років виявлено, що поши-

реність АГ підвищувалася рівномірно із збільшенням ІМТ і рівнем глюкози натще [64]. Проте вищі кореляції з кардіальними чинниками виявлені для абдомінального типу ожиріння, ніж перевищення нормальних показників ІМТ [21, 22, 23]. Більше того, нормотензивні родичі хворих на АГ мали високу частоту вісцерального ожиріння, що може передувати інсулінорезистентності [65, 66].

Висловлюється достатньо категорична точка зору, що саме абдомінальне ожиріння відповідає за підвищений ризик і прогрес атеросклерозу, а периферичне ожиріння, яке визначають за загальними показниками (маса тіла, ІМТ), не має істотного діагностичного і прогностичного значення. Це твердження базується на ряді досліджень, які враховували взаємозв'язок абдомінального ожиріння і клінічних проявів атеросклерозу, а також розглядали можливі загальні механізми цієї асоціації.

Ожиріння, яке локалізується переважно у верхній частині тулуба (андроїдне, абдомінальне або вісцеральне), частіше, ніж накопичення жиру в нижній частині (гіноїдне або периферичне) поєднується з серцево-судинною захворюваністю і смертністю, частіше супроводжується толерантністю до глюкози, цукровим діабетом і дисліпідемією [67].

У проспективному дослідженні 744 здорових чоловіків у віці 42-65 років встановлений кореляційний зв'язок між приростом товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії і співвідношенням талія/стегна [68]. Так, у осіб із співвідношенням талія/стегна менше 0,91 впродовж 4 років спостереження приріст товщини комплексу медіа-інтима склав 0,230 мм, при співвідношенні 0,91-0,96, відповідно, 0,255 мм, і більше 0,96 відповідно 0,281 мм. Ці показники можуть свідчити про те, що абдомінальне ожиріння є предиктором прогресу атеросклерозу і підвищеного ризику гострих коронарних подій.

Одне з найчисленніших досліджень типу випадок-контроль вивчало у 27000 осіб різних етнічних груп з 52 країн потенційно модифіковані чинники, що асоціюються з інфарктом міокарда. При зіставленні частоти інфаркту міокарда залежно

від характеру ожиріння була виявлена високодостовірна кореляція між випадками інфаркту міокарда і співвідношенням талія/стегна, тобто цей показник має більшу прогностичну цінність, ніж окружність талії і ІМТ. Тому, на думку авторів, раніше запропонований критерій співвідношення талія/стегна повинен використовуватися з метою оцінки ризику інфаркту міокарда, незважаючи на те, що в клінічній практиці значно простіше вимірювати талію [69].

Одним з патогенетичних чинників розвитку коронарного атеросклерозу є дисліпідемія. Ризик атеросклерозу значно вищий у осіб з гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням ХС ЛПНЩ і зниженням ХС ЛПВЩ. Індикатором вмісту ліпопротеїдів низької щільності може служити аполіпопротеїд β (апо β). У франко-канадському дослідженні встановлено, що для порушення обміну ліпідів істотне значення має тип розподілу жирової тканини. Біла жирова тканина секретує такі важливі регулятори обміну ліпопротеїдів, як ліпопротеїдліпаза, аполіпопротеїд Е, холестерил-естертрансформуючий протеїн. Встановлено, що ожиріння сприяє прогресу коронарного атеросклерозу, оскільки рівень тригліцеридів, ХС ЛПНЩ підвищений навіть у здорових осіб незалежно від статі і віку, при цьому на рівень ліпідів і ліпопротеїдів в крові більше впливав такий показник, як абдомінальний тип розподілу жиру, ніж ожиріння в цілому [70, 71].

Два показники – окружність талії і співвідношення талія/стегна визначають варіанти рівня тригліцеридів і ХС ЛПВЩ [72]. Була виявлена також позитивна кореляція між рівнем тригліцеридів і маркерами центрального ожиріння, тоді як для ХС ЛПВЩ ця кореляція виявилася негативною. Ці дані мають важливе значення, оскільки встановлений антиатерогенний вплив ЛПВЩ, у зв'язку з тим, що компоненти інгібують активацію тромбоцитів, експресію молекулами адгезії ендотеліальних клітин, мають антиоксидантні властивості. Ці механізми сприяють протизапальним і протитромботичним ефектам, що визначає протекторний вплив ЛПВЩ при ІХС [73].

В даний час зниження ХС ЛПВЩ розглядається як чинник підвищеного атерогенного ризику. Механізми прямого атерогенного ефекту зниженого рівня ХС ЛПВЩ полягають в зменшенні зворотного транспорту холестерину, підвищенні агрегації тромбоцитів, збільшенні окислення ЛПНЩ, запальному процесі в артеріях. Доказом служать результати дослідження чоловіків і жінок як з асимптоматичним станом, так і клінічними ознаками ІХС: чим нижчий рівень ЛПВЩ, тим більший ризик інфаркту міокарда [74].

Базуючись на результатах дослідження, J.P. Despres і співавт. запропонували визначення концентрації тригліцеридів, ХС ЛПВЩ, окружності талії, рівня інсуліну натще для ідентифікації осіб з високим ризиком ІХС [75].

Епідеміологічні дослідження показали, що така комбінація, як рівень тригліцеридів плазми вище 2 ммоль/л (180 мг/дл) і ХС ЛПВЩ нижче 1 ммоль/л (40 мг/дл) передбачає високий ризик серцево-судинних захворювань, особливо, якщо співвідношення холестерин/ХС ЛПВЩ більше 5. Враховуючи ці дані, цілком логічно, що такий показник, як ХС ЛПВЩ включений в перелік чинників ризику ІХС.

Відповідно до даних АТР ІІІ (2001) до основних чинників розвитку ІХС належать: куріння, АГ, гіпохолестерин ЛПВЩ (40 мг/дл або <1 ммоль/л), наявність в сімейному анамнезі випадків раннього розвитку ІХС, вік (чоловіки старше 45 років, жінки старше 55 років). Однією з причин гіпохолестерину ЛПВЩ є надмірна маса тіла, ожиріння, гіподинамія.

Безперечний інтерес представляють зведені дані, що підсумовують ризик кардіальної патології і ЦД залежно від маси тіла людини і окружності талії (табл. 5.1).

З іншого боку, периферичне ожиріння, як не парадоксально це звучить, має антиатерогенну дію. Отримані достатньо переконливі докази, які підтверджують це положення. Використовуючи кальцифікацію аорти як маркер атеросклерозу, було проведено тривале (7,7 року) спостереження 316 жінок 50-76 років [77].

Таблиця 5.1

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань, гіпертензії та цукрового діабету залежно від критеріїв надмірної маси тіла і ожиріння [76]

Класифікація групи	Ризик захворювань		
	ІМТ	окружність талії	
		чоловіки ≤102 см жінки ≤88 см	чоловіки >102 см жінки >88 см
Знижена маса тіла	< 18,5	–	–
Нормальна маса тіла	18,5-24,9	–	–
Підвищена маса тіла	25,0-29,9	Підвищений	Високий
Ожиріння I ступеня	30,0-34,9	Високий	Дуже високий
Ожиріння II ступеня	35,0-39,9	Дуже високий	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	≥ 40,0	Надзвичайно високий	Надзвичайно високий

Проспективний аналіз дозволив встановити різну інтенсивність ураження аорти при зіставленні даних жінок з ожирінням і з нормальною масою тіла. У підгрупі жінок з різним типом ожиріння виявлена певна закономірність. Інтенсивність ураження аорти в 2,4 раза була вищою у жінок з абдомінальним ожирінням, порівняно з контрольною групою, при загальному ожирінні цей процес був в 2 рази меншим. Примітно, що у осіб з периферичним ожирінням ураження аорти було менш виражене, ніж у жінок з нормальною масою тіла.

Аналогічна тенденція відзначається при порівняльному аналізі ліпідного профілю у осіб з різним типом розподілу жирової тканини. Як правило, вираженість атерогенних чинників корелює з порушеннями вуглеводного обміну. Встановлена прямо пропорційна залежність між концентрацією тригліцеридів в крові і масою вісцеральної жирової тканини і обернено пропорційна залежність – з масою підшкірного жиру. Рівень тригліцеридів в крові обстежуваних осіб характеризувався максимальним значенням у осіб з абдомінальним ожирінням, мінімальним – у осіб з периферичним ожирінням. Кількісні показники тригліцеридів зайняли проміжне місце між двома попередніми групами у осіб з нормальною

масою тіла. При центральному ожирінні виявлена гіперглікемія, при периферичному – рівень глюкози крові був нормальним [78].

Інтерпретація отриманих даних можлива, виходячи з припущення, що підшкірні адипоцити виробляють чинники, які мають антисклеротичні властивості. Таким чинником є адипонектин, який не тільки гальмує розвиток атеросклерозу, але і має антидіабетичну і протизапальну дію. Продукція адипонектину зменшена при ожирінні паралельно із зниженням чутливості до інсуліну в період прогресу цукрового діабету, що було показано в експерименті на мавпах [79]. Адипонектин виробляється периферичними адипоцитами. Можливо, при збільшенні маси підшкірного жиру посилено продукується цей гормон і чинить захисний ефект, направлений на гальмування атеросклерозу. Ця гіпотеза знайшла підтвердження як в експериментальних, так і клінічних спостереженнях.

5.6. Механізми формування метаболічної дисфункції при ожирінні

У механізмах формування метаболічної дисфункції при ожирінні беруть участь складні взаємозв'язані системи, які продукують біологічно активні речовини.

Адипонектин – це унікальний протеїн, який специфічно продукується жировою тканиною. Встановлено, що при ожирінні виявляється парадоксально низький рівень адипонектину [80]. На відміну від інших гормонів, які продукуються жировою тканиною, адипонектин, циркулюючи в достатньо високій концентрації в кровотоку, має негативну кореляцію з інсулінорезистентністю, ЦД II типу і серцево-судинними захворюваннями [81, 82, 83, 84].

Останніми роками висловлюється гіпотеза, що адипонектин виступає як біомаркер метаболічного синдрому, більше того, є сполучною ланкою між ожирінням і серцево-судинни-

ми захворюваннями [85]. Механізми протекторної дії адипонектину не до кінця встановлені, проте накопичено достатньо багато фактів, які пояснюють, яким чином адипонектин втручається в патогенетичний каскад атерогенезу. Важливу роль в цьому процесі відіграють протизапальні властивості адипонектину [86]. Гіпоадипонектинемія корелює з прозапальними медіаторами атерогенезу, а саме пригнічує ендотеліальний синтез ІЛ-8 [87]. Адипонектин може безпосередньо втручатися в патофізіологічні процеси атерогенезу або тромбозу, що відбуваються локально в судинній стінці. Адипонектин інгібує експресію молекул адгезії клітинами ендотелію і втручається у взаємини моноцити-макрофаги шляхом пригнічення експресії рецепторів класу А в макрофагах, тим самим перешкоджає їх перетворенню на пінисті клітини [88, 89].

In vitro адипонектин пригнічує сигнальний шлях ендотеліального нуклеарного чинника (NF- κ B), який відповідає за ефекти ФНП- α та інші цитокіни [90]. Адипонектин залучений в регуляцію ендотеліальної функції шляхом підвищення продукції оксиду азоту, зменшення проліферації гладком'язових клітин, супресії апоптозу і ангиогенезу [91, 92].

За даними К.С. Тан, А. Ху, М.С. Law et al. гіпоадипонектинемія корелює з погіршенням ендотелійзалежної вазодилатації [93]. Є дані про те, що адипонектин діє як ендогенний антитромботичний чинник, що підтверджується встановленим *in vivo* взаємозв'язком між дефіцитом адипонектину і посиленим тромбоутворенням [94].

Переконаливі докази взаємозв'язку плазмового рівня адипонектину і гострого коронарного синдрому приведені в дослідженні R. Wolk et al. [95]. 439 пацієнтів з клініки Мейо, (США), яким була проведена коронарна ангиографія, були поділені на дві підгрупи: без гострого коронарного синдрому (n=331) і з гострим коронарним синдромом (n=168). Використання множинного регресійного аналізу показало, що високий рівень адипонектину незалежно асоціюється з низьким ризиком гострого коронарного синдрому. Найнижча частота гострого коронарного синдрому виявлена при рівні адипонек-

тину менше 5,5 Mg/ml. В протилежність цим даним, високий ІМТ, С-реактивний протеїн асоціювалися з високим ризиком гострого коронарного синдрому.

Таким чином, адипонектин впливає на метаболізм глюкози і ліпідів, запалення, ендотеліальну функцію і тромбогенез, тому є всі підстави стверджувати, що адипонектин відіграє важливу роль трансформації ожиріння в патогенетичні ланки серцево-судинної патології, включно ранні біологічні функціональні зміни, структурні порушення, преклінічні стани і маніфестацію захворювання, фатальні і нефатальні ускладнення.

Безперечно, те, що при різних типах ожиріння є відмінності метаболічного профілю, що і визначає характер функціонування жирових депо не тільки як запасів енергії, але і як джерел продукції біоактивних речовин з паракринними, аутокринними властивостями. Таким чином, жирова тканина як ендокринний орган бере участь в патогенезі серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

Ожиріння і цукровий діабет є компонентами кластера атерогенних чинників, які включають інсулінорезистентність, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, підвищення ХС ЛПНЩ, тим самим провокуючи генетичну схильність до атеросклерозу. Всі ці чинники спільно з підвищеними вимогами, які ожиріння пред'являє до серця для забезпечення доставки крові до периферичних органів, пояснюють збільшену частоту серцево-судинних захворювань у осіб з ожирінням.

Механізм цього взаємозв'язку пояснюється тим, що наявність надмірної кількості вісцерального жиру є передумовою підвищення продукції вільних жирних кислот, оскільки абдомінальні вісцеральні клітини резистентні до антиліполітичного ефекту інсуліну, що знижує утилізацію глюкози в печінці, підвищує глюкострогенез і, як наслідок, посилюється секреція інсуліну підшлунковою залозою. Стійка гіперінсулінемія, у поєднанні з толерантністю до глюкози і периферична інсулінорезистентність, у свою чергу, знижують вміст ХС ЛПВЩ і підвищують вміст ХС ЛПНЩ, а також створюють

передумови для розвитку ЦД II типу. Збільшується рівень субстратів, необхідних для синтезу тригліцеридів. Разом з гіпертригліцеридемією, формується атерогенна спрямованість дисліпідемії. Гіперінсулінемія, викликаючи активацію симпатoadреналової системи, затримку натрію, гіпертрофію судинної стінки, з паралельним погіршенням вазодилатації, обумовленим периферичною інсулінорезистентністю, створює патофізіологічний фон для розвитку АГ (рис. 5.2).

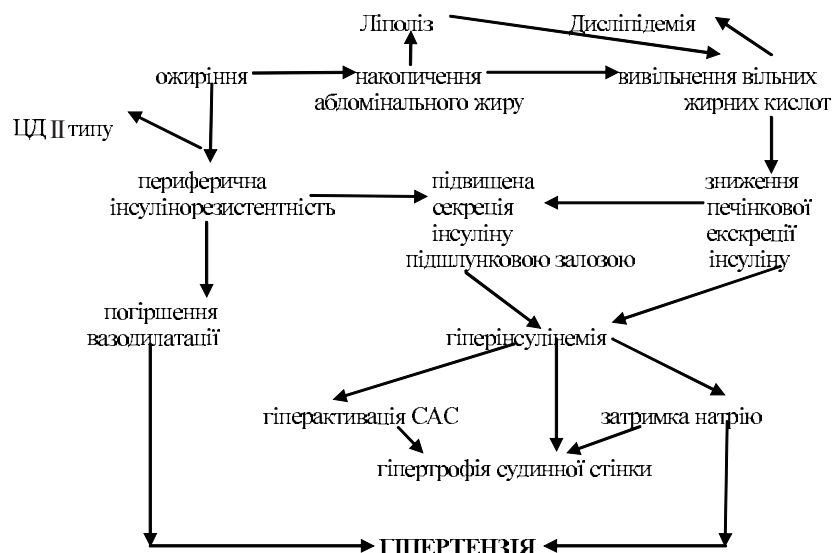


Рис. 5.2. Механізм впливу абдомінального ожиріння на розвиток АГ, ЦД, дисліпідемії (N.M. Kaplan, 1998) [96].

Важливою ланкою формування АГ при ожирінні є гіперактивація симпатoadреналової системи, яка регулює енергетичний гомеостаз організму шляхом впливу на ліполіз або ліпогенез залежно від розподілу внутрішньоклітинного кальцію. При ожирінні пригнічується активність гормонозалежної ліпази, яка регулюється адренергічними рецепторами. У вісцеральних адипоцитах відмічено переважання β -адренорецепторів над α_2 -адренорецепторами, які володіють про-

тилежним ефектом на ліполіз: β -адренорецептори його активують α_2 -адренорецептори – пригнічують. В результаті цього жирової тканини, переважно розташована абдомінально, легко метаболізується. У кровотік через систему ворітної вени поступає надлишок вільних жирних кислот, які пригнічують зв'язування і деградацію інсуліну в гепатоцитах, що сприяє розвитку гіперінсулінемії, яка, у свою чергу, знижує чутливість інсулінових рецепторів з подальшою їх блокадою і, разом з активацією симпатoadреналової системи, створює метаболічний фон формування ЦД [97].

Наслідком цього стану є те, що глюкоза і жири, що поступають з їжею, сприяють посиленому ліпогенезу. Постійна гіперінсулінемія виснажує секреторний апарат β -клітин підшлункової залози, розвивається порушення толерантності до глюкози. Таким чином, формується «порочне коло» причинно-наслідкових взаємин, що функціонує як самостійний механізм прогресування ожиріння, інсулінорезистентності, підвищення АТ і стабілізації АГ.

Отже, абдомінальний тип ожиріння характеризується найбільшою агрегацією гормональних і метаболічних чинників ризику. Надмірне відкладання вісцеральної жирової тканини у ряді випадків є першим проявом метаболічного синдрому. Вісцеральний жир є головним депо біохімічного каскаду синдрому інсулінорезистентності. Ожиріння є важливим чинником, що знижує чутливість тканин до інсуліну [56].

Вісцеральне ожиріння у поєднанні з інсулінорезистентністю підвищує ризик розвитку ІХС. При обстеженні 185 здорових чоловіків з окружністю талії більше 90 см і рівнем тригліцеридів вище 2 ммоль/л у 80 % виявлена атерогенна метаболічна тріада – гіперінсулінемія, збільшення змісту апоВ, наявність маленьких щільних ЛПНЩ. Примітно, що ці атерогенні маркери підвищують ризик розвитку ІХС в 3,6 раза за даними дослідження I. Lemieux et al. [98].

Одним з ранніх проявів коронарного атеросклерозу з клінічним проявом у вигляді стенокардії і гострого коронарного синдрому виступає ендотеліальна дисфункція.

Вісцеральне ожиріння, яке визначають за співвідношенням талія/стегна, стало незалежним предиктором ендотеліальної дисфункції навіть у здорових осіб, при цьому не було встановлено достовірної кореляції між ІМТ [99]. У хворих з артеріальною гіпертензією і надмірною масою тіла виявлена ендотеліальна дисфункція на підставі вивчення жорсткості судин, а також наявність потовщення комплексу інтима-медіа [100].

Нами проведено дослідження у 60 хворих на АГ, з них надмірна маса тіла виявлена у 50 чоловік [101]. Вік обстежених від 49 до 68 років, чоловіків – 22 (36,6 %), жінок – 38 (63,4 %). Хворі поділені на групи: 1-ша група порівняння (особи з АГ без ожиріння) – 10 чоловік, 2-га група – 12 чоловік з АГ з надмірною масою тіла, 3-тя група – 13 чоловік з АГ і ожирінням I ступеня, 4-та група – 13 чоловік з АГ і ожирінням II ступеня, 5-та група – 12 чоловік з АГ і ожирінням III ступеня. Тривалість АГ у 11 (18,3 %) – 2 роки, у 17 (28,3 %) – 5 років, у 32 (53,3 %) хворих – понад 10 років. Контролем служили 10 практично здорових осіб (5 чоловіків і 5 жінок). Неінвазивним методом доплерокардіографії обстежували 70 чоловік за допомогою системи ультразвукового сканування “Siemens”, (США) лінійним датчиком 5,5-7,5 Мгц, застосовували тест Целемаймера-Соренсена.

Визначали вихідні показники діаметра судини, максимальної швидкості кровотоку, об’ємної швидкості кровотоку, площі перетину кровотоку. Вимірювалася ширина комплексу інтима-медіа на рівні біфуркації сонної артерії (найбільш часта локалізація ураження судин при атеросклерозі), а також на 1 см нижче за біфуркацію (відображає гіпертрофію медіи). У манжеті нагнітався тиск на 50 мм рт.ст. вище визначеного на 5 хвилин (реактивна гіперемія). Рівно через 5 хвилин манжету швидко знімали і проводили вимірювання показників. Потім проводили вимірювання показників через 1 хвилину, 7-10 хвилин. Реакція на гіперемію – ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД), яка викликана викидом NO. Щоб виключити хибнонегативний тест (зниження або відсутність чутливості гладко-

м'язових клітин судинної стінки до цГМФ) визначали ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) (нітрогліцерин сублінгвально по 0,4 міліграма 2 рази). Значних відмінностей за віком і статтю в групах обстежених не виявлено. При аналізі даних показники діаметра, середня швидкість кровотоку у спокої, у фазі реактивної гіперемії, під впливом нітрогліцерину виявилися найбільш інформативними у пацієнтів обстежуваних груп. При аналізі початкових наголошувалося достовірне зменшення діаметра плечової артерії порівняно з групою контролю: у 1-й групі – $5,75 \pm 0,99$, в 2-й – $5,35 \pm 1,01$, в 3-й – $5,08 \pm 1,18$, в 4-й – $4,14 \pm 1,13$ ($p < 0,05$), в 5-й – $4,3 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Реакція на реактивну гіперемію спостерігалася у всіх групах. Констрикція в 1-й групі – $\Delta 7,20$ %, у 2-й – $\Delta 28,50$ %, у 3-й – $\Delta 24,09$ %, у 4-й – $\Delta 32,8$ %, у 5-й – $\Delta 41,8$ %, найбільш виражена реакція у пацієнтів з АГ і ожирінням III ступеня ($p < 0,05$). У групах з ожирінням констрикція більш виражена за рахунок того, що діаметр артерії менший. Констрикція судини безпосередньо залежить від її діаметра – чим менший діаметр судини, тим більше вона схильна до констрикції. Процес відновлення просвіту судини виразніше виявлявся в групі хворих з надмірною масою тіла. До 10-ї хвилини діаметр судини відновився до початкових даних в групах хворих з АГ без ожиріння, АГ з надмірною масою тіла і ожирінням I ступеня – $\Delta 10,40$ %, $\Delta 0,05$ % і $\Delta 4,7$ % відповідно. Реакція на ендотелійнезалежну дилатацію простежувалася у всіх групах пацієнтів з ожирінням III ступеня, навіть за наявності фармакологічного стимулу діаметр судини не відновлювався до початкових значень, був на $\Delta 2,32$ % менше ($p < 0,01$). У пацієнтів з ожирінням I і II ступенів реакція практично однакова – $\Delta 6,62$ % і $\Delta 6,51$ % відповідно.

Показники середньої швидкості кровотоку відображають стан центральної гемодинаміки. Після реактивної гіперемії (після зняття манжети) середня швидкість кровотоку достовірно ($p < 0,05$) змінювалася у всіх групах: у 1-й – $\Delta 9,70 \pm 0,97$ %, у 2-й – $\Delta 10,20 \pm 1,15$ %, у 3-й – $\Delta 13,60 \pm 1,01$ %, у 4-й – $\Delta 14,30 \pm 1,12$ %, у 5-й – $\Delta 14,65 \pm 2,11$ %. Через 7-10 хвилин показники середньої швидкості кровотоку повернулися до

початкових значень тільки в групі хворих з АГ без ожиріння і АГ і надмірною масою тіла – $\Delta 21,50 \pm 1,13$ % і $\Delta 11,7 \pm 1,15$ % відповідно. Виражене достовірне ($p < 0,05$) зростання кровотоку у відповідь на дію нітрогліцерину спостерігалось у всіх групах хворих. Швидкість кровотоку зросла, порівняно з початковими даними в 1-й групі – $\Delta 23,10 \pm 1,26$ %, у 2-й – $\Delta 13,1 \pm 1,25$ %, у 3-й – $\Delta 46,7 \pm 1,28$ %, у 4-й – $\Delta 41,20 \pm 1,28$ %, у 5-й – $\Delta 25,7 \pm 1,21$ % ($p < 0,05$). Середня швидкість кровотоку відображає стан регіонарного кровообігу. Нами виявлені найбільші зміни регіонарного кровотоку в групі хворих з АГ і ожирінням III ступеня.

Використовувалися індекси ендотеліальної релаксації: за їх значеннями судили про ендотеліальну функцію: для ЕЗВД – відношення розміру просвіту судини у момент проведення реактивної гіперемії до дилатації судини через 10 хвилин, для ЕНВД – відношення розміру просвіту судини через 10 хвилин після проведення реактивної гіперемії до розміру судини після застосування фармакологічного стимулу. Коефіцієнт < 1 указує на ендотеліальну дисфункцію. Дисфункція ендотелію виявлена у всіх групах хворих. Найбільш виражена дисфункція ендотелію в групі АГ з ожирінням III ступеня (0,81). Для груп хворих з АГ і ожирінням характерні показники індексів ЕЗВД – 0,85-0,81 і ЕНВД – 0,86-0,82.

Відмічалася тенденція до потовщення комплексу інтима-медіа. У 1-й групі – $0,27 \pm 0,11$, в 2-й – $0,33 \pm 0,12$, в 3-й – $0,42 \pm 0,09$, в 4-й – $0,48 \pm 0,14$, в 5-й – $0,53 \pm 0,13$ мм. Порівняно з групою контролю дані достовірно відрізнялися ($p < 0,05$). Найбільше потовщення комплексу інтима-медіа спостерігалось в групі хворих АГ і ожирінням III ступеня.

На підставі проведеного дослідження нами зроблені висновки про те, що для пацієнтів з АГ і надмірною масою тіла характерна наявність ендотеліальної дисфункції, яка виражається статистично достовірним збільшенням констрикції судини у відповідь на реактивну гіперемію в групах хворих з ожирінням, порівняно з показниками в групі пацієнтів з АГ без ожиріння. При АГ з надмірною масою тіла ураження су-

динного русла характеризується формуванням структурно-функціональних змін судин, які виражаються в порушенні реактивності артерій і гіпертрофії медії. Ендотеліальна дисфункція є важливим патогенетичним механізмом формування структурно-функціональних змін судин у пацієнтів з АГ і надмірною масою тіла.

Механізми, що визначають погіршення ендотеліальної функції при абдомінальному ожирінні, мають складну природу. Встановлено, що адипоцити – це не тільки депо енергії, але також активні секреторні клітини. До речовин, які секретують адипоцити, відносять ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену, тканинний чинник, трансформуючий чинник росту- β , індукцибельну синтазу оксиду азоту, нейропептиди, цитокіни (інтерлейкін-6, чинник фактору пухлин- α) та їх відповідні розчинні рецептори, лептин, гормони. Всі речовини, що секретуються адипоцитами, здатні змінювати функцію ендотелію.

Важливою сполучною ланкою між вісцеральним ожирінням і ендотеліальною дисфункцією може бути підвищений рівень ангіотензину, який секретується адипоцитами, що підтверджується кореляцією між величиною такого показника, як відношення окружності талія/стегна і рівнем мРНК ангіотензиногену у вісцеральній і підшкірній жировій тканині, при цьому вісцеральна жирова тканина мала в 1/3 раза вищий рівень мРНК ангіотензину, ніж підшкірна жирова тканина [102]. Подальша посилена продукція ангіотензину II на тканинному рівні стимулює підвищене вироблення супероксиду, який є лідируючим чинником в етіології ендотеліальної дисфункції [103]. Отже, у осіб з ознаками абдомінального ожиріння, активацію локальної судинної ренін-ангіотензинової системи слід вважати провідним механізмом дисфункції ендотелію.

Наступною сполучною ланкою між ендотеліальною дисфункцією і абдомінальним ожирінням як одного з компонентів метаболічного синдрому є інсулінорезистентність, діючи, можливо, через систему оксиду азоту. Дослідження хворих, що перенесли інфаркт міокарда у віці до 50 років, показали у

них агрегацію класичних коронарних чинників ризику і метаболічних порушень у вигляді абдомінального ожиріння, підвищеного рівня інсуліну натще, гіпертригліцеридемії після навантаження глюкозою, при цьому виявлені етнічні відмінності в показниках і ознаках дефекту обміну глюкози у родичів першої лінії спорідненості, що не мають клінічних і біохімічних ознак цукрового діабету [104].

Разом з тим, за твердженням E. Ferrannini et al., не всі особи з ожирінням характеризуються інсулінорезистентністю, так само, як і не всі пацієнти з інсулінорезистентністю мають надмірну масу тіла. Мабуть, для реалізації своєї ролі як атерогенного чинника ожирінню необхідна наявність провокуючих станів, до яких слід віднести оксидантний стрес. Разом з цим, жирова тканина здатна секретувати ФНП- α , який порушує сигнальний шлях інсуліну, сприяє активації ліполізу і прогресу інсулінорезистентності [105].

Дані останніх років свідчать про роль системного неспецифічного запалення як патогенетичного чинника, що зв'язує ожиріння, інсулінорезистентність та інші компоненти метаболічного синдрому [106, 107, 108].

Нами проведено обстеження 100 хворих на гіпертонічну хворобу [109]. Всім хворим проводили оцінку ІМТ і наявність абдомінального типу ожиріння. Рівень глюкози в крові визначали біохімічним методом, інсуліну – радіоізотопним методом до і через 2 години після перорального навантаження 70 г глюкозою. Для оцінки рівня СРБ і ІЛ-6 в крові використовували імуноферментний метод. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу, рівні ІЛ-6 і СРБ зростали у міру збільшення ІМТ, при цьому відмінності цих показників були статистично достовірні при зіставленні показників хворих з ожирінням і нормальною масою тіла. Отримані достовірні відмінності за рівнем СРБ залежно від типу розподілу жирової тканини. У осіб з андроїдним типом ожиріння рівень СРБ склав $(9,14 \pm 0,69)$ мг/л, з гіноїдним типом – $(4,94 \pm 0,5)$ мг/л ($p < 0,05$), відмінностей за рівнем ІЛ-6 в цих групах не отримано ($(24,19 \pm 0,98)$ мг/мл; $(23,07 \pm 1,04)$ мг/мл).

Не викликає сумніву, що розвиток ожиріння пов'язаний з надмірним надходженням калорій, що містяться в їжі. Достатньо повний вплив характеру харчування на перебіг серцево-судинних захворювань відображено в багатоцентрових дослідженнях. Взаємозв'язок продуктів харчування і клінічних проявів артеріальної гіпертензії прослідковано в таких дослідженнях: Scottish Heart Health Study, Intersalt, TOPH-1, TOPH-II, Health Professionals Follow-up Study, TAJM. Особливості харчування хворих з ІХС вивчалися в дослідженнях: Atherosclerosis Risk in Communities Study, TOMS, DASH.

У експерименті на тваринах показаний взаємозв'язок між компонентами метаболічного синдрому, кількістю і якістю їжі. У хронічному експерименті на кроликах за допомогою тривалого вуглеводного навантаження встановлено порушення гомеостазу, що виявлялося достовірним зростанням вмісту в крові НвА1с, який через 4 тижні досягав максимального значення, перевищуючи початковий рівень на 190 % [110]. В період проведення експерименту відмічені зміни складу ліпідів крові: зростання тригліцеридів на 27 % через 1 тиждень, на 54 % – впродовж 4-8 тижнів, помірне зменшення змісту ЛПВЩ через 1 тиждень. Разом з цим, виявлена активація хронічного системного запалення, що підтверджувалося збільшенням вмісту в плазмі СРБ більш ніж в 7,5 раза через 4 тижні експерименту і зростання інтенсивності вільнорадикальних процесів. При моделюванні запалення у кроликів шляхом внутрішньовенного введення пірогеналу спостерігалися зміни обміну вуглеводів – зростання рівня глюкози і НвА1с в плазмі і порушення метаболізму ліпідів – збільшення вмісту холестерину і тригліцеридів, вільних жирних кислот в плазмі. Саме вільні жирні кислоти розглядають як один з провідних механізмів розвитку інсулінорезистентності. Хронічне ліпідне навантаження приводило до розвитку атерогенності плазми кроликів, супроводжувалося вираженими порушеннями метаболізму вуглеводів, розвитком прозапальних і окислювальних реакцій. Таким чином, в експерименті використання харчових навантажень провоку-

вало формування синдрому інсулінорезистентності, з проатерогенною спрямованістю виявлених порушень, що може свідчити про спільність патологічних чинників метаболічного синдрому, атеросклерозу і ІХС.

Ефект гострого ліпідного навантаження у хворих з ІХС і перенесеним інфарктом міокарда характеризувався розвитком комплексу змін, властивих синдрому інсулінорезистентності – достовірному підвищенню вмісту в плазмі крові ТГ на 16 %, ХС ЛПНЩ – на 18 %, транзиторною гіперглікемією, збільшенням в плазмі малонового діальдегіду на 11 %, зниженням активності каталази на 7 %, підвищенням рівня СРП в плазмі на 1,79 мг/л [110]. Ці експериментальні дані можна екстраполювати на ті стани, які виникають у людей в умовах переїдання або незбалансованого харчування. Жири, що містяться в харчових продуктах, особливо насичені жири, підвищують як систолічний і діастолічний АТ, так і рівень холестерину, що було показано в дослідженні DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [111]. Велика кількість цукру з їжею сприяє підвищенню САТ на 6,9 мм рт.ст. і ДАТ на 5,3 мм рт.ст. і паралельно з цим збільшується маса тіла [43, 112].

Було проведено декілька досліджень, які вивчали вплив вуглеводів на показники ліпідного спектра людей різних вікових груп і етнічної приналежності. Для стандартизації результатів використовувався такий показник, як глікемічний індекс – це відповідь глюкози на тест навантаження, який використовується як уніфікована пероральна методика [113]. Для глюкози глікемічний індекс прийнятий за 100. Залежно від якісного складу, всі харчові продукти, що містять вуглеводи, мають різний глікемічний індекс: високий – більше 100 ум. од., середній – від 50 до 100 ум.од., низький – менше 50 ум.од. Використовуючи такий стандартизований показник, було проведено ряд епідеміологічних досліджень для встановлення взаємозв'язку між вуглеводним харчуванням, ліпідами крові, метаболічними чинниками ризику і серцево-судинними захворюваннями [114, 115, 116, 117]. Результати дослідження відрізняються певною мірою, оскільки автори

застосовували різний дизайн дослідження, не у всіх групах визначали повний ліпідний спектр, проте отримана важлива інформація, яка свідчить про те, що низький рівень ХС ЛПВЩ асоціюється з високим глікемічним навантаженням їжі. G. Frost et al. пропонують використовувати глікемічний індекс як детермінанту концентрації ХС ЛПВЩ в плазмі крові [118].

Представляють інтерес результати дослідження IRAS (the Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [119]. Один з фрагментів дослідження мав на меті встановлення взаємовідношення між вживанням вуглеводів, глікемічним навантаженням і рівнем ліпідів плазми у вибірці більш ніж 1600 чоловіків і жінок різних етнічних груп у віці від 40 до 69 років чотирьох клінічних центрів. Для встановлення глікемічного профілю проводили пероральний тест толерантності до глюкози. Всім обстежуваним оцінювали рівень ліпідів і холестерину ліпопротеїдів. Деякі особи були виключені з дослідження у зв'язку з відсутністю даних про рівень ліпідів. Статистична обробка виконана за наслідками дослідження 1071 особи з нормальною (66 %) або порушеною толерантністю до глюкози (34%). Дані про кількісний і якісний склад вуглеводів були отримані шляхом опитування обстежуваних про характеристику споживаних продуктів харчування протягом року. Інтерв'ю проводилося спеціально навченим персоналом з використанням валідних і відтворювальних опитувальників, розроблених Національним інститутом раку, історії здоров'я і центром із вивчення стилю життя, які дозволяли вимірювати загальну кількість споживаних вуглеводів й їх фракцій, а також глікемічний індекс їжі і енерговитрати. Для статистичної обробки даних застосовували мультиваріантний аналіз. Встановлено, що вживання вуглеводів відрізняється залежно від статі. Чоловіки вживають з їжею більше вуглеводів з високим глікемічним індексом і глікемічним навантаженням, ніж жінки. Використовуючи мультиваріантну модель з урахуванням енергетичних витрат, отримано дані про те, що у чоловіків глікемічне навантаження позитивно корелювало із загальним холестерином, ХС

ЛПНЩ і негативно з ХС ЛПВЩ. У жінок виявлена асоціація глікемічного навантаження з рівнем тригліцеридів. Відповідно до результатів дослідження встановлено, що споживання вуглеводів більше 100 г приводило до збільшення загального холестерину і ХС ЛПНЩ більше 78 мг/дл у чоловіків і рівня ТГ більше 13-17 мг/дл у жінок. У загальній вибірці глікемічне і вуглеводне навантаження послідовно асоціювались з рівнем всіх ліпідів, а глікемічний індекс негативно корелював з ХС ЛПВЩ. При аналізі якісного складу вуглеводів отримані цікаві дані. У чоловіків регулярне вживання солодких напоїв (лимонаду, фруктових соків) і тістечок супроводжувалося збільшенням загального холестерину і ХС ЛПНЩ і зменшенням ХС ЛПВЩ, при цьому рівень тригліцеридів не змінювався, проте майже досягав статистично значущих змін в групі чоловіків, що регулярно п'ють фруктові соки. У жінок рис і макарони в раціоні позитивно корелювали із загальним холестерином і ХС ЛПНЩ. Вживання тістечок також супроводжувалося підвищенням загального холестерину і пограничним значенням ХС ЛПНЩ. Рівень тригліцеридів був підвищений тільки в підгрупі жінок, що систематично вживали фруктові соки. Холестерин ЛПВЩ у жінок не залежав від якісної характеристики вуглеводів в харчовому раціоні. Результати дослідження підкреслили важливість вуглеводів як продуктів харчування для формування ліпідного профілю людини.

Вуглеводна їжа з високим глікемічним індексом здатна викликати ендотеліальну дисфункцію [119]. Гіперглікемія більшою мірою, ніж інші метаболічні порушення асоціюється специфічно з порушенням продукції біологічно вазоактивних речовин клітинами ендотелію. У експерименті представлені підтвердження цього взаємозв'язку. При інкубації *in vitro* аорти щурів в середовищі з високим вмістом глюкози в судині розвивалися зміни, подібні до тих, які спостерігаються у тварин з експериментальним діабетом; а саме – генерація ендотелійзалежних вазоконстрикторних простаноїдів [120]. Хоча висока концентрація глюкози може викликати гіперос-

молярний ефект, проте погіршення функції ендотелію не пов'язане з цією дією, оскільки подібна концентрація манітолу не впливає на ендотелійзалежну релаксацію. Як механізм ендотеліальної дисфункції, обумовленої гіперглікемією, виступає порушення продукції оксиду азоту (NO), який є провідним чинником, залученим в антисклеротичні властивості ендотелію, і перешкоджає таким ключовим етапам атерогенезу, як адгезія лейкоцитів і моноцитів до ендотелію, взаємини тромбоцитів з судинною стінкою. NO також знижує податливість і регулює тонус судин. Окрім цього, NO інгібує проліферацію гладком'язових клітин, міграцію їх як *in vivo*, так і *in vitro*. NO синтезується з α -аргініну конститутивною NO-синтазою (eNOS) шляхом оксидування гуанідин-нітроген терміналу α -аргініну [121].

Активність α -аргініну NO системи – це баланс між синтезом і руйнуванням NO шляхом реакції з супероксидними аніонами (O_2^-). У фізіологічних умовах NO не зв'язується з O_2 , і таким чином оксид азоту надає добре відомий протективний ефект, що захищає судини від атеросклерозу. Проте у присутності таких серцево-судинних чинників ризику, як гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, і що дуже важливо, гіперглікемія, збільшена продукція вільних радикалів кисню швидко інактивує NO, приводячи до утворення високої концентрації пероксинітриту, дуже могутнього оксиданта.

Підвищена продукція вільних радикалів кисню і знижений антиоксидантний захист виявлені у хворих на цукровий діабет. Те, що вільні радикали беруть участь в несприятливих ефектах підвищеного рівня глюкози на ендотелій, знайшло відображення в деяких роботах, які показують, що скевенджери вільних радикалів можуть попереджати і відновлювати порушену ендотелійзалежну релаксацію тварин з діабетом, так само, як і в нормальних артеріях, що зазнали дії глюкози високої концентрації [122].

При частому вживанні так званої «швидкої їжі», постпрандіальні порушення, що продовжуються протягом доби 20 годин, служать основою розвитку метаболічного синдрому у

таких людей. Зміни гормональної і метаболічної регуляції в постпрандіальній фазі, можливо, включаються в патогенез атерогенезу з маніфестацією ентероінсулярних і ентеровазальних механізмів. Гормональні зміни в постпрандіальній фазі маніфестують гіперглікемією, яку можна вважати основною причиною мікросудинних ускладнень і незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань. Гіперглікемія сприяє активації ренін-ангіотензинової системи, збільшенню рівня ангіотензину II в тканинах органів-мишеней. Ентеровазальний механізм розвитку метаболічного синдрому відображає вплив постпрандіальної глікемії на функцію ендотелію. Виявлена кореляція між рівнем глікемії після їди і ендотелійзалежною вазодилатацією плечової артерії при проведенні дослідження доплерехокардіографії [123].

Сполучною ланкою між постпрандіальною гіперглікемією і дисфункцією ендотелію виступає оксидантний стрес. У дослідженні A. Ceriello виявлено, що як стабільно високий, так і періодично підвищений рівень глюкози індукує розвиток оксидативного стресу, який, у свою чергу, стимулює апоптоз ендотеліоцитів [124].

До медіаторів, які визначають зв'язок між ожирінням і кардіальною патологією, належить лептин, який розглядається як незалежний чинник ризику ІХС [125]. У дослідження WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) були включені здорові особи, у яких впродовж 5 років моніторували рівень лептину, СРБ в крові і частоту коронарних подій [126]. Автори вважають, що підвищений рівень лептину виступає як ранній маркер атеросклерозу, аргументуючи це тим, що у осіб з гіперлептинемією підвищений ризик серцево-судинних захворювань, незалежно від маси тіла, рівня САТ і вмісту ліпідів. Важливою знахідкою стало виявлення кореляційного зв'язку між рівнем лептину і показниками, що відображають неспецифічне системне запалення.

Атерогенна роль лептину полягає, мабуть, в тому, що він бере участь в метаболізмі ліпідів, проявляючи взаємозв'язок також з іншими компонентами метаболічного синдрому – інсу-

лінорезистентністю, ожирінням. Між вмістом в крові лептину й інсуліну існує залежність, яка реалізується через інсуліновий рецепторний субстрат-1 навіть в умові відсутності ожиріння, проте на цей механізм впливає збільшення маси жирової тканини, що знайшло відображення в дослідженні 156 осіб з ожирінням, у яких виявлено значне зростання експресії RNA і продукції білка лептину в адипоцитах у поєднанні з вираженим зниженням чутливості до інсуліну [127].

Ризик судинних уражень при такому поєднанні, як ожиріння і гіперлептинемія, доведений в експериментальному дослідженні на мишах, що утримувалися на дієті, багатій на жири [128]. Результати дослідження відрізнялися залежно від того, на якій лінії мишей проведений експеримент; нормальні миші, миші лінії ob/ob з генетичним дефіцитом лептину і миші лінії db/db з генетичною відсутністю рецепторів лептину. У нормальних мишей, яких утримували на дієті з високим вмістом ліпідів, вміст лептину збільшився в 9 разів, після пошкодження ендотелію відмічений значний приріст товщини інтима-медіа сонної артерії. У другій групі мишей розвинулися ожиріння і гіперліпідемія, проте були відсутні зміни судин, але після екзогенного введення лептину і пошкодження стінки сонної артерії з'явилася збільшення товщини інтима-медіа із звуженням просвіту судини. У нормальних тварин також відмічена проліферативна відповідь на екзогенний лептин. У тварин третьої групи були відсутні проліферативні зміни сонної артерії після введення лептину. Таким чином, в експерименті доведено, що лептин сприяє ремоделюванню судин.

Ці дані знайшли підтвердження в дослідженні здорових підлітків з різною масою тіла [129]. Виявлений ізольований вплив лептину на еластичність плечової артерії, при цьому залежність була обернено пропорційна – чим вищий рівень лептину в крові, тим менша розтяжність стінки судин. Разом з тим, на стан судин не впливали такі чинники, як маса жирової тканини, рівень в сироватці крові обстежених інсуліну, глюкози, СРБ. Доведений безпосередній вплив лептину на процеси проліферації гладком'язових клітин шляхом акти-

вації вільнорадикального окислення. На підставі отриманих даних, автори в назві статті поставили питання: чи є лептин новою сполучною ланкою між ожирінням і серцево-судинними захворюваннями?

Таким чином, на підставі представлених експериментальних, клінічних і епідеміологічних даних можна зробити висновок про те, що абдомінальне ожиріння – прогностично несприятливий факт: адипоцити більш ліполітично чутливі; адипоцити мають найбільш лабільну систему вивільнення в плазму крові вільних жирних кислот. Ожиріння викликає порушення: вуглеводного і жирового обміну; системи фібринолізу і чинників гемостазу; функції ендотелію; прооксидантно-антиоксидантного балансу. Жирова тканина, виконуючи ендокринну і паракринну функцію, секретує речовини, що зменшують чутливість тканини до інсуліну: чинника некрозу пухлин-альфа (медіатора інсулінорезистентності при ожирінні) і лептину (гормону контролю маси тіла).

Враховуючи таку багатогранність ефектів, вісцеральна жирова тканина не може більше розглядатися як пасивна біологічна субстанція. Абдомінальне ожиріння зокрема, а також ожиріння в цілому, мають важливе значення в розвитку дефектів функціонування багатьох систем організму. Дисфункція жирової тканини приводить до формування багатьох патологічних станів та їх ускладнень, в першу чергу, захворювань судин серця і головного мозку, провокує метаболічні порушення, імунозапальні реакції, розвиток інсулінорезистентності, ЦД II типу (рис. 5.3.).

У розділі наведено достатньо переконливих даних, що базуються, в основному, на зарубіжних джерелах, які підтверджують лідируючу роль ожиріння в розвитку комплексу медичних, соціальних і економічних проблем. Проте необхідно пам'ятати, що надмірна маса тіла, що трансформується у ряду осіб в ожиріння, – це модифікований стан, який можна коректувати.

На жаль, в Україні досі не проводилися великомасштабні дослідження із оцінки взаємовідношення ожиріння і показ-

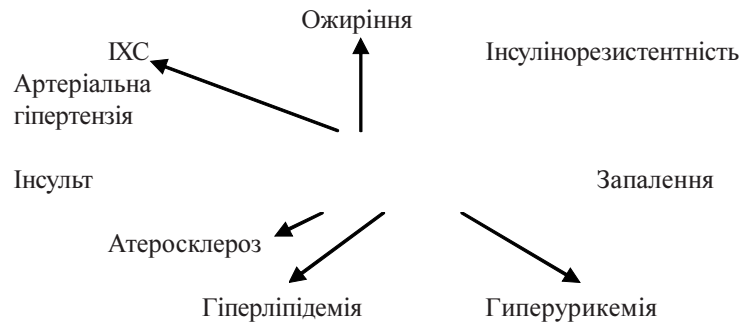


Рис. 5.3. Патофізіологічні ускладнення, обумовлені дисфункцією жирової тканини.

ників здоров'я, а тим більше відсутні цілеспрямовані заходи щодо модифікації стилю життя. Цю ситуацію можна зробити керованою. Ожиріння є однією з найважливіших, які можна усунути, причин захворюваності і смертності. Вплив ожиріння на демографічні і медичні показники можна нівелювати завдяки формуванню громадської думки про значущість ожиріння для прогнозу здоров'я, якості життя. Необхідно розробити чітку програму, яка забезпечувала б психологічну мотивацію зниження маси тіла за допомогою немедикаментозних методів, а при необхідності, підключення фармакотерапії та інших способів лікування ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series 894. WHO, Geneva. – 2000.
2. Ezzati M., Lopes A.D., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // Lancet. – 2002. – 360. – P. 1347-1360.
3. Willett W.C., Dietz W.H., Golditz G.A. Guidelines for healthy weight // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 427-433.
4. Huang Z., Willett W.C., Manson J.E. et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women // Ann. Inter. Med. – 1998. – Vol. 128. – P. 81-88.
5. Lee I.M., Blair S.N., Allison D.B. et al. Epidemiological data on the relationships of caloric intake, energy balance and weight gain over the

life span with longevity and morbidity // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med.* – 2001. – Vol. 56 (spec № 1) – P. 7-19.

6. Stamler R., Stameer J., Riedlinger W.F. et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans // *JAMA.* – 1978. – Vol. 240. – P. 1607-1610.

7. Van Italie T.B. Implication of overweight and obesity in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 103. – P. 983-989.

8. Stamler R., Stamler J., Grimm R. Et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report on a four-year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program // *J. Am. Med. Assoc.* – 1987. – Vol. 257. – P. 1484-1491.

9. Cassano P.A., Segal M.R., Vokonas P.S. et al. Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study // *Ann. Epidemiol.* – 1990. – № 1. – P. 33-48.

10. Kannel W.B., Garrison R.J., Dannenberg H.L. Secular blood pressure trends in normotensive persons. The Framingham Study // *Am. Heart J.* – 1993. – Vol. 125. – P. 1154-1158.

11. Dyer A.R., Elliott P., Shipley M. et al. Body mass index and association of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 729-730.

12. Sjostrom C.D., Lissner L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS International Study. Swedish Obese Subjects // *Obes. Res.* – 1997. – № 5. – P. 519-530.

13. Brown C.D., Higgins M., Donato K.A. et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia // *Obes. Res.* – 2000. – № 8. – P. 605-619.

14. Kastarinen M.J., Nissinen A.M., Vartiainen E.A. et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997 // *J. Hypertens.* – 2000. – № 18. – P. 266-262.

15. Vasan R.S., Larson M.G., Leip S. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertension participants in the Framingham Study: a cohort study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1682-1686.

16. Poirier P., Mauriege P. et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey // *Hypertension.* – 2005. – № 45. – P. 363-367.

17. Higgins M., Kannel W.B., Garrison R.J. et al. Hazards of obesity: the Framingham experience // *Acta Med. Scand.* – 1987. – Vol. 723. – P. 23S-26.

18. Kissebah A.H., Krakower G.R. Regional adiposity and morbidity // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74. – P. 761-811.

19. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. Body weight and mortality among women // *Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 677-685.
20. Wilsgaard T., Schimer H., Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160 (18). – P. 2847-2853.
21. Alexander J.K. Obesity and coronary heart disease. In: Alpert M.A., Alexander J.K., et al. *The Heart and Lung in Obesity*. Armonk N.J.: Futura. – 1998. – P. 213-238.
22. Rabkin S.W., Mathewson F.A., Hsu P.H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North Americans after a 26 Year observation period: The Manitoba Study // *Am. J. Cardiol.* – 1977. – № 39. – P. 452-458.
23. Donahue R.P., Abbot R.D., Bloom E. et al. Central obesity and coronary heart disease in men // *Lancet.* – 1987. – № 1. – P. 821-824.
24. Ducimetiere P., Richard J., Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease. The Paris Prospective Study // *Int. Obesity.* – 1986. – № 10. – P. 229-240.
25. Larsson B., Svardsudd K., Welin L. et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913 // *Br. Med. J.* – 1984. – № 1. – P. 1401-1404.
26. Lapidus L., Bengtsson C., Larsson B. et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // *Br. Med. J.* – 1984. – № 289. – P. 1257-1261.
27. S. Hubert J.W., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-Year follow-up of participant in the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1983. – № 67. – P. 968-977.
28. Rexrode K.M., Buring J.E., Manson J.E. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men // *Int. J. Obes. Relat. Disord.* – 2001 – № 25. – P. 1047-1056.
29. Li T.Y., Rana J.S., Manson J.E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // *Circulation.* – 2006 – Vol. 113. – P. 499-506.
30. Folsom A.R., Kushi L.H., Anderson K.E. et al. Association of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women; the Iowa Women's Health Study // *Arch. Inter. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2117-2138.
31. Baik J., Asherio A., Renim E.B. et al. Adiposity and mortality in men // *Am. J. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 152. – P. 264-271.

32. Wannamenthee S.C., Shaper A.G., Durrington P.N. et al. Hypertension, serum insulin, obesity and metabolic syndrome // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. – 12. – P. 735-741.

33. Ковалева О.Н., Герасименко Е.В. Атерогенная направленность дислипидемии у больных гипертонической болезнью с ожирением // *Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні аспекти ожиріння: клініка, діагностика, лікування»*. – Вінниця. – 2004. – С. 17-18.

34. Jousilahti P., Tuomilehto J., Virtanen E. et al. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality, 15 year follow up of middle-aged men and women in eastern Finland // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1372-1379.

35. Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K., et al. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47212 middle-aged Finnish men and women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2005. – № 29. – P. 894-902.

36. Allison D.B., Fontaine K.R., Manson J.E. et al. Annual death attributable to obesity in the United States // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1530-1538.

37. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1097-1105.

38. Wei M., Kampert J.B., Barlow C.E. et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal weight, overweight and obese men // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1547-1557.

39. Stevens J., Cai J., Pamuk E.R. et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1-7.

40. Jin R. et al. Is obesity a risk factors for mortality in coronary artery bypass surgery? // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3359-3365.

41. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2001. – № 24. – P. 683-698.

42. Kurth T. et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in Apparently Healthy women // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1992-1998.

43. Rodriguez B.L., D'Agostino R., Abbott R.D. et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 230-236.

44. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and

atherosclerosis in children and young adults // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1650-1656.

45. Glagov S., Wiesenbord E., Zarins C.K. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1371.

46. McPherson D.D., Sima S.J., Hiratzka L.F. et al. Coronary artery remodeling studied by high-frequency epicardial echocardiography: an early mechanism in patients with obstructive coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – № 17. – P. 79-86.

47. Losordo D.W., Rosenfeld K., Kaufman et al. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis: in vivo documentation using intravascular ultrasound // *Circulation.* – 1994. – № 89. – P. 2570-2577.

48. Suwaidi J.A., Higano S.T., Hamasaki S. et al. Association between obesity and coronary atherosclerosis and vascular remodeling // *The American Journal of Cardiology.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1300-1303.

49. Peeters A., Barendregt J.J., Willenkens F. et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 24-32.

50. Fontaine K.R., Redden D.T., Wang C. et al. Years of life last due to obesity // *JAMA.* – 2003. – Vol. 288. – P. 187-193.

51. D'Agostino K.B., Crundly S., Sullivan L.M. et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction score // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 180-187.

52. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 481-486.

53. Chan J.M., Rimm E.B., Golditz G.A. et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men // *Diabetes Care.* – 1994. – № 17. – P. 961-969.

54. Sims E.A.H., Danforth E., Horton E.S. et al. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in men // *Recent. Prog. Horm. Res.* – 1972. – № 29. – P. 457-496.

55. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implication of the diabetes epidemic // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P. 782-787.

56. Stevens J., Couper D., Pankow J. et al. Sensitivity and specificity of anthropometries for the prediction of diabetes in a biracial cohort // *Obes. Res.* – 2001. – № 9. – P. 696-705.

57. Neer E.J. Heterotrimeric G proteins. Organizers of transmembrane signals // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P. 249-257.

58. Moxham C.M., Malbon C.C. Insulin action impaired by deficiency of the G-protein subunit Gi alpha 2 // *Nature.* – 1996. – Vol. 379. – P. 840-844.

59. Hashim S., Li J., Nagakura A. et al. Modulation of G-protein expression and adenylyl cyclase signaling by high glucose in vascular smooth muscle // *Cardiovascular Research*. – 2004. – Vol. 63. – P. 709-718.
60. Romero-Corral A., Montori V.M., Samers V.K. et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-678.
61. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – № 149. – P. 1514-1520.
62. Cuagnano M.T., Pace-Paliti V., Muri R et al. The prevalence of hypertension in gynecoid and android obese women // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – № 10. – P. 619-624.
63. Kanai H., Matsuzawa V., Kotani K. et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women // *Hypertension*. – 1990. – № 16. – P. 484-490.
64. Schmidt M.I., Watson R.L., Duncan B.B. et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population // *Metabolism*. – 1996. – № 4. – P. 699-706.
65. De Visser D.C., van Hooft I.M.S., van Doornen J.P. et al. Anthropometric measures, fitness and habitual physical activity in offspring of hypertensive parents // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – № 7. – P. 242-248.
66. Allemann Y., Horber F.F., Colombo M. et al. Insulin sensitivity and body fat in normotensive offspring of hypertensive parents // *Lancet*. – 1993. – № 341. – P. 327-331.
67. Pouliot M. C., Despres J.P., Lemieux S. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric index of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – № 73. – P. 460-468.
68. Lakka H.M., Lakka T.A., Tuomilehto J. et al. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – № 9. – P. 706-713.
69. Jusuf S. et al. On behalf of the InterHeart Study Investigators // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1640-1649.
70. Kooner J.S., Baliga R.R., Wilding J. et al. Abdominal obesity, impaired nonesterified Fatty Acid suppression and insulin-mediated glucose disposal are early metabolic abnormalities in families with premature myocardial infarction // *Arterioscl. Thrombosis and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18. – № 7. – P. 1021-1026.

71. Walton C., Le lees B., Crook D. et al. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age // *Am. J. Med.* – 1995. – № 99. – P. 459-464.
72. Despres J.P. Abdominal obesity as important component of insulin-resistant syndrome // *Nutrition.* – 1993. – № 9. – P. 452-459.
73. Киряков А., Каврякова Ю., Димова Я. Роль липопротеидов высокой плотности в оценке и коррекции повышенного атерогенного риска // *Кровообіг та гемостаз.* – 2003. – № 1. – С. 107-111.
74. Gaziano J.V., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fasting triglycerids, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction // *Circulation.* – 1997. – № 96. – P. 2520-2525.
75. Despres J.P., Krauss R.M. Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray G.A., Bouchard C., James W.P. eds. *Handbook of obesity: etiology and pathophysiology.* 2 nd ed. New York: Marcel Dekker. – P. 845-871.
76. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report: National Institute of Health // *Obes. Res.* – 1998. – Suppl. 2. – P. 51S-209S.
77. Tanko L.B., Bagger V.Z., Alexandersen P. et al. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – № 12. – P. 1626-1631.
78. Siedell J.C., Perusse L., Despres J.P. et al. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 74. – P. 315-321.
79. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1126-1133.
80. Arita V., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257. – P. 79-83.
81. Jamamoto V., Hirose S., Saito I. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin, resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population // *Clinical Science.* – 2002. – Vol. 103. – P. 137-142.
82. Kuboto N., Terauchi J., Jamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 2863-2866.
83. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1730-1737.

84. Hug C., Lodish H.F. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – № 5. – P. 129-134.
85. Trujillo M.E., Scherer P.E. Adiponectin—journey from the adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P.167-175.
86. Engeli S., Feldpaush M., Gorzelniak K. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 942-947.
87. Kobashi C., Urakaze M., Kishida M. et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8 // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P.1245-1252.
88. Ouchi N., Kihara S., Arita J. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules; adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2473-2476.
89. Ouchi N., Kihara S., Arita J. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1057-1063.
90. Ouchi N., Kihara S., Arita J. et al. Adiponectin as adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1296-1301.
91. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in arterial endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 45021-45026.
92. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. e27-e31.
93. Tan K.C., Xu A., Law M.C. et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 765-769.
94. Kato H., Kashiwagi H., Shirada M. et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – № 26. – P. 224-230.
95. Wolk R., Berger P., Lennon R.J. et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes // *Europ. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 292-298.
96. Kaplan N.M. *Clinical Hypertension* – 7th ed. – 1998. – Williams Wilkins. – 444 p.
97. Esler M., Ruman M., Wiesner G. et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – № 14. – P. 304S-309S.

98. Lemiex I., Laperriere L., Dzavik V. et al. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 162. – № 2. – P. 363-371.
99. Brook R.D., Bard R.L., Rubenfire M. et al. Usefulness of visceral obesity (Waist/Hip Ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy, overweight adults // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1264-1269.
100. Krupa D. Are Obesity and Hypertension two epidemic or one? // *Med. News today*. – 2004. – № 6. – P. 312-315.
101. Ковалева О.Н., Демиденко А.В., Вишняков А.Е. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // *Кровообіг та гемостаз*. – 2005. – № 2. – С. 40-44.
102. Van Harmelen V., Elezalde M., Ariaport P. et al. The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity // *Int. J. Obesity*. – 2000. – № 24. – P. 673-678.
103. Berry S., Hamielton C.A., Brosnan M.J. et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels. Angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries // *Circulation*. – 2000. – № 101. – P. 2206-2212.
104. Steihberg H.O., Chaker H., Learning R. et al. Obesity insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 1996. – № 97. – P. 2601-2610.
105. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – № 317. – P. 350-357.
106. Undurtti N.D. Metabolic syndrome X an Inflammatory Condition? // *Copyright the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 2002, June. – P. 989-997.
107. Bastard J.P., Jardel C., Delattre J. et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentration in obese subjects // *Circulation*. – 1999. – № 99. – P. 2221-2222.
108. Judkin J.S., Umari M.K., Humphries S.E. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 148. – № 2. – P. 209-214.
109. Ковалева О.Н., Герасименко Е.В. Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома // *Врачебная практика*. – 2004. – № 4. – С. 57-62.
110. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. – К.: Четверта хваля, 2004. – С. 411-416.

111. Appel R.J., Moore T.G., Obarzanek R. et al. A clinical trial of effects of dietary patterns on blood pressure // *N. Eng. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1117-1124.
112. Karasik A. The effects of carbohydrates on endothelial function and cardiovascular risk // *Diabetes and Stoffwechsel.* – 2005. – Suppl. 1. – P. 17.
113. Wolever T.M., Jenkins D.J., Jenkins A.L. et al. The glycemic index: methodology and clinical implications // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1991. – Vol. 54. – P. 846-854.
114. Ford E.S., Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – 161. – P. 572-576.
115. Amano J., Kawakubo K., Lee J. et al. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 58. – P. 1472-1478.
116. Murakami K., Sasaki S., Takahashi J. et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 1161-1169.
117. Van Dam R.M., Visscher A.W., Feskans E.J. et al. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Eldery Study // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 54. – P. 726-731.
118. Frost G., Leeds A.A., Dore C.J. et al. Glycemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1045-1048.
119. Liese A.D., Gilliard T., Schulz M. et al. Carbohydrate nutrition, glycemic load, and plasma lipids: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *European Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – № 1. – P. 80-87.
120. Tesfamariam B., Brown M.I., Deykin D. et al. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 85. – P. 929-932.
121. Cosentino F., Luscher T.F. Tetrahydrobiopterin and endothelial nitric oxide synthase activity // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43. – P. 274-278.
122. Cosentino F., Luscher T.F. Effect of Blood Pressure and Glucose on Endothelial Function // *Current. Hypertension. Reports.* – 2001. – № 3. – P. 79-88.
123. Tesfamariam B., Cohen R.A. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. H321-H323.

124. Ceriello A. Basic evidence behind postprandial hyperglycaemia // *Diabetes and Stoffwechsel*. – 2005. – Suppl. 1. – P. 27.
125. Pontiroli A.E., Pizzori P., Folli F. Plasma leptin levels and coronary heart disease // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 42.
126. Wallace A.M., Mc Mahon A.D., Packard C.J. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 3052-3056.
127. Krempler F., Hell E., Winkler C. et al. Plasma leptin Interaction of Obesity with a Common Variant of Insulin Receptor Substrate-1 // *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 1686-1690.
128. Schafer K., Halle., Goeschen C. et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice // *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 112-118.
129. Singhal A., Fagooqi S., Cole T.J. et al. Influence leptin on arteriole distensibility. A novel link between obesity and cardiovascular disease? // *Circulation*. – 2002. – Vol. 1. – № 15. – P. 1919-1924.

РОЗДІЛ 6

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ

6.1. Дієтотерапія

Лікування надмірної маси тіла і ожиріння – багатоступінчастий процес, який включає зміну стилю життя, медикаментозне лікування, хірургічне лікування. Короткострокове завдання полягає в запобіганні подальшому збільшенню і поступовому зниженню маси тіла на 10-15 % від початкових значень, довгострокове припускає підтримку досягнутих значень маси тіла впродовж тривалого часу і зниження ризиків, пов'язаних з ожирінням, поліпшення якості життя, збільшення її тривалості.

Алгоритм лікування ожиріння представлений в рекомендаціях American College of Physicians (2004) (рис 6.1).

Оцінка ефективності лікування ожиріння відповідно до рекомендацій ВООЗ [1]:

- на етапі зниження маси тіла: більш ніж на 5 кг – успішно, більш ніж на 10 кг – відмінно, більш ніж на 20 кг – як виняток;
- на етапі підтримки маси тіла: збільшення маси тіла менш ніж на 3 кг протягом 2 років спостереження, стійке зменшення окружності талії на 4 см.

За наявності супутніх захворювань: АТ < 140/90 мм рт.ст.; ХС < 5,2 м/моль/л; ХС ЛПВЩ > 1,0 м/моль/л; ТГ < 2,3 ммоль/л; глюкоза натще < 5,6 ммоль/л.

Слід пам'ятати, що основною причиною ожиріння є позитивний енергетичний баланс, який розвивається за ситуації, коли надходження енергії в організм перевищує її витрату. Енергія, що поступає в організм, забезпечується за рахунок калорійності їжі і напоїв, які вживає людина, а витрата енергії дорівнює трьом складовим – довільній руховій

ПАЦІЄНТ З ОЖИРІННЯМ (ІМТ > 30 кг/м²)

– Оцінити наявність супутньої патології, визначити мету і строки зниження маси тіла
– Рекомендувати зниження маси тіла за допомогою дієти, фізичних тренувань, модифікації стилю життя

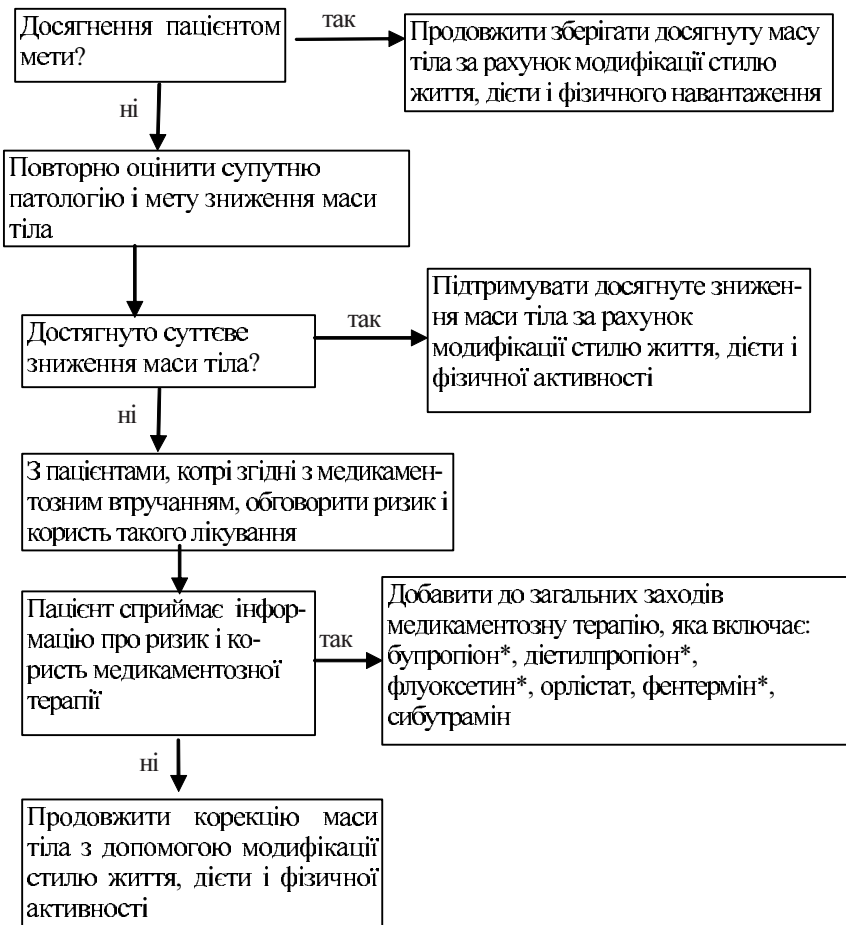


Рис. 6.1. Алгоритм лікування ожиріння (American College of Physicians, 2004).

Примітка: * – препарати не зареєстровані в Україні.

активності, швидкості основного обміну, посталіментарного термогенезу. Провідний механізм ожиріння – переїдання, що призводить до різниці між великим надходженням енергії і малою її витратою, що супроводжується накопиченням надлишку енергії у вигляді тригліцеридів в жирових депо.

Отже, основою немедикаментозного лікування ожиріння є дієтотерапія, направлена на зменшення енергетичної цінності їжі, чого можна домогтися за допомогою зниження калорійності добового раціону. Енергетична цінність харчування складається з потреб на основний обмін, термогенез і фізичну активність, розраховується в середньому виходячи з 1 ккал на 1 кг ідеальної маси тіла на годину. Отриманий результат множиться на коефіцієнт фізичної активності: 1,4 для осіб, які ведуть малоактивний спосіб життя; 1,6 – при помірному фізичному навантаженні; 1,9 – при високій фізичній активності; 2,2 для жінок і 2,3 для чоловіків, зайнятих важкою фізичною працею і професійних спортсменів [2].

Калорійність різних компонентів їжі: 1 г вуглеводів або білків – 4 ккал, 1 г жирів – 6 ккал, 1 г алкоголю – 7 ккал.

Основним джерелом енергії є вуглеводи, які поділяються на прості (глюкоза, фруктоза, галактоза) і складні (крохмаль, глікоген, клітковина). Вуглеводи містяться в основному в продуктах рослинного походження. Розрізняють незасвоювані, повільнозасвоювані або складні вуглеводи, а також швидкозасвоювані або прості [3].

Незасвоювані вуглеводи (клітковина, рослинні волокна) містяться в овочах, зелені, фруктах і ягодах, а також в крупах і виробих із борошна грубого помелу. Такі продукти оптимальні для хворих з ожирінням, оскільки не засвоюються організмом (за винятком клітковини бобових в невеликій кількості), але одночасно людина відчуває насичення, оскільки шлунок наповнений. Тому овочі і зелень можна їсти у великій кількості, починаючи прийом їжі із овочевого салату без заправки. Такі харчові продукти багаті на вітаміни і воду, тому повинні бути в раціоні людини з ожирінням.

Повільнозасвоювані або складні вуглеводи містяться в злакових культурах і отриманих з них продуктах (борошно, хліб, крупи, макаронні вироби) та в картоплі. Підвищення рівня глюкози в крові при прийомі цих продуктів відбувається через 20-30 хв, тобто вони повільно засвоюються організмом.

Швидкозасвоювані або прості вуглеводи – це звичайний цукор (сахароза), фруктовий цукор (фруктоза), молочний цукор (лактоза), виноградний цукор (глюкоза), солодовий цукор (мальтоза), і ці вуглеводи містяться в таких продуктах: цукор, мед, цукерки, варення, кондитерські вироби, соки, солодкі напої, фрукти і ягоди, рідкі молочні продукти. Ці продукти призводять до переїдання, оскільки вони калорійні, хоча меншою мірою, ніж жири, вони містять мало клітковини, за винятком фруктів і ягід. Особам з ожирінням необхідно обмежити ці продукти. Як правило, фрукти і ягоди рекомендують включати в раціон огрядних людей, але надмірна їх кількість підвищує калорійність харчування.

Білки та амінокислоти, які входять в до складу, служать будівельним матеріалом для гормонів, ферментів, антитіл, нуклеопротейдів й інших специфічних речовин організму. Білки діляться на неповноцінні і повноцінні. До останніх належать білки тваринного походження – яйця, молоко, м'ясо, риба. Джерелом рослинного білка служать боби, злаки (хліб і каші), соя. Калорійність білків тваринного походження вища, ніж білків бобів і злаків.

Жири постачають матеріал для клітинних мембран, мають властивість депонуватися в жировій тканині і створювати запаси енергії. Важливу роль у виконанні біологічних функцій відіграє жирнокислотний склад, залежно від якого виділяють насичені і ненасичені жирні кислоти. До основних насичених жирних кислот відносять: стеаринову, пальмітинову, масляну. Основні ненасичені жирні кислоти – олеїнова (омега-9), лінолева (омега-6), ліноленова (омега-3), арахідінова. Тваринні жири містять велику кількість насичених жирних кислот, рослинні – ненасичених. Тваринні жири містяться у вершковому маслі, салі, маргарині, жирній рибі,

м'ясі і птиці, копченостях, м'ясних і рибних продуктах, вершках, сметані, жирному сири. Рослинні жири входять до складу рослинних олій – соняшникової, оливкової, кукурудзяної, а також містяться в оливках, маслинах, горіхах, соняшниковому насінні.

Обмеження калорій, які поступають з їжею, є найважливішим компонентом стратегії ведення хворих з ожирінням. З метою забезпечення негативного енергетичного балансу для організму необхідно розрахувати калорійність харчування або теоретичну швидкість основного обміну так, щоб дефіцит енергії складав за день 500 ккал.

У Кокранівському аналітичному огляді пропонується дієта з дефіцитом енергії 500-600 ккал як оптимально універсальна для тривалого ведення хворих. Саме такий підхід був використаний в аналізованих міжнародних дослідженнях. Індивідуальна добова потреба в калоріях розраховується за формулою, яка враховує стать, вік, масу тіла [4, 5, 6]:

для жінок:

18-30 років $(0,0621 \times \text{маса тіла в кг} + 2,0357) \times 240$

31-60 років $(0,0342 \times \text{маса тіла в кг} + 3,5377) \times 240$

старше 60 років $(0,0377 \times \text{маса тіла в кг} + 2,7545) \times 240$

для чоловіків:

18-30 років $(0,0630 \times \text{маса тіла в кг} + 2,8957) \times 240$

31-60 років $(0,0484 \times \text{маса тіла в кг} + 3,6534) \times 240$

старше 60 років $(0,0491 \times \text{маса тіла в кг} + 2,4587) \times 240$

Цифра 240 є конвертуючим коефіцієнтом, оскільки використовується формула представляє результат в мегаджоулях, а коефіцієнт дозволяє отримати показники в кілокалоріях.

Ці формули застосовуються для осіб з мінімальною фізичною активністю. Наступний етап планування харчового режиму полягає у визначенні теоретичної сумарної добової витрати енергії. З цією метою при високому рівні фізичної активності у формулі використовується коефіцієнт 1,54; при середньому рівні – 1,3; при низькому рівні – 1,1. Для жінок добова калорійність повинна скласти 1200 ккал/добу, для

чоловіків – 1500 ккал/добу що повинно забезпечити зниження маси тіла на 0,5-1,0 кг щотижня.

Поряд з цим, застосовують формулу Міффлін:

Калорійність їжі (ккал) = $[9,99 * \text{вага (кг)}] + [6,25 * \text{зріст (см)}] - [4,92 * \text{вік (в роках)}] + [166 * \text{індекс статі (чоловік = 1, жінка = 0)}] - 161$.

Калорійність їжі множать на коефіцієнт активності (1,5 для жінок і 1,6 для чоловіків) і віднімають 500 ккал для досягнення дефіциту калорій. Це дає можливість знизити масу тіла на 0,5 кг на тиждень.

Існує альтернативна формула Харріса-Бенедикта для обчислення швидкості основного обміну для чоловіків і жінок:

Швидкість основного обміну (для чоловіків) = $66,473 + 13,751 * \text{МТ} + 5,0033 * \text{зріст} - 6,755 * \text{вік}$.

Швидкість основного обміну (для жінок) = $655,0955 + 9,463 * \text{МТ} + 1,84956 * \text{зріст} - 4,6756 * \text{вік}$, де МТ – маса тіла (кг).

Для визначення енерговитрат у осіб з різною фізичною активністю необхідно до швидкості основного обміну додати 15 % для чоловіків або жінок, які ведуть сидячий спосіб життя, 35-40 % – з низькою активністю, 45-50 % – з помірною активністю, 70-85 % – з підвищеною активністю (спортсмени та ін.), 100-110 % – з інтенсивною працею. Результати відрізняються від формули Міффлін на 5-24 %.

Завершальний етап індивідуальних рекомендацій полягає у визначенні добової калорійності, необхідної для зниження маси тіла [3]. Для цього з величини сумарної добової витрати енергії, обчисленої за формулою з урахуванням рівня фізичної активності, віднімають 500-600 ккал, і таким чином отримана величина кілокалорій відповідатиме дієті, що забезпечуватиме негативний енергетичний баланс для конкретної людини.

Існують два ступені обмеження калорійності харчування:

а) низькокалорійна дієта, прийнятна для пацієнтів з ІМТ 25-35 кг/м². Міжнародні організації із вивчення ожиріння рекомендують низькокалорійну дієту, що становить 1000-

1200 ккал/добу для жінок і 1200-1600 ккал/добу для чоловіків. Ця дієта дає можливість знизити масу тіла на 10 %;

б) наднизькокалорійна дієта призначається строго індивідуально особам з ІМТ більше 35 кг/м² за відсутності прогнозованої небезпеки для здоров'я. Калорійність при такій дієті складає 250-793 ккал/добу.

Інтенсивність зниження маси тіла при застосуванні наднизькокалорійної дієти у чоловіків повинна складати 2-2,5 кг/тиждень, у жінок – 1,5-2,0 кг/тиждень. Така дієта дає можливість знизити масу тіла на 15-25 % впродовж 8-16 тижнів.

Для призначення дієти з дуже низьким вмістом калорій існують протипоказання: ІМТ < 25-30 кг/м²; вагітність і лактація; цукровий діабет I типу; цереброваскулярні захворювання; ІХС, ускладнена аритмією; порушення функції печінки і нирок; вік молодше 16 років і старше 65 років; серцева недостатність. При застосуванні дієти з дуже низьким вмістом калорій необхідне перебування в стаціонарі.

Неприйнятна методика лікування ожиріння за допомогою голодування. По-перше, це обтяжливо для людини, оскільки існують індивідуальні відмінності переносимості відчуття голоду. По-друге, за відсутності екзогенного надходження глюкози порушується цикл Кребса. Жири стають основним джерелом енергії з накопиченням недоокислених продуктів обміну – кетонових тіл, що призводить до ацидозу. При голодуванні виникають тяжкі ускладнення у вигляді гіповітамінозу з явищами поліневриту, ураження дериватів шкіри, порушення психіки, гіпокаліємії, дегідратації, утворення каменів в жовчному міхурі.

Таким чином, оптимальним вважається зниження маси тіла на 10-15 % протягом 4-6 місяців і підтримання на цьому рівні надалі. У такий спосіб втрата маси тіла складає 0,5-1,0 кг на тиждень, переважно за рахунок жирової тканини, і за 3-5 місяців досягає 5-10 кг. Експерти ВООЗ рекомендують знизувати масу тіла із швидкістю 6-12 кг за 20-24 тижні. Недоцільно прагнути до швидшої втрати маси тіла, оскільки це фізіологічно невиправдано, для цього потрібні спеціальні ме-

дичні показання. При швидкому ефекті маса тіла у людини за короткий проміжок часу може повернутися до початкового рівня. Це пов'язано з тим, що зменшення калорійності їжі на короткий обмежений термін супроводжується компенсаторним зниженням швидкості основного обміну, що веде за собою накопичення маси тіла.

Принципи дієтотерапії:

1. Обмеження калорійності харчування. Успішне зниження маси тіла спостерігається за умови дотримання дієти – коли витрата енергії за добу більша за кількість калорій, отриманих з їжею.

2. Зменшення в раціоні жирів і вуглеводів, особливо тваринного походження.

3. Вживання їжі до 18⁰⁰.

4. Дробне харчування (3-4 рази на день, маленькими порціями, вживати їжу слід повільно).

5. Режим харчування повинен підтримуватися всіма членами сім'ї.

Пацієнти повинні уникати їди під час перегляду телепередач. У перші тижні лікування пацієнти повинні відвідувати лікаря двічі на тиждень, вимірювати масу тіла. Надалі контроль лікування слід здійснювати щомісячно. Лікар зобов'язаний аналізувати і коректувати раціон харчування, причини надлишку маси тіла, фізичне навантаження.

Калорійність раціону повинна знижуватися за рахунок жирів і вуглеводів [3, 7]. При зміні якісного складу харчового раціону при ожирінні на перше місце слід поставити найвисококалорійніший компонент харчування – жири. Це положення базується на результатах клінічних і епідеміологічних досліджень, які показали, що, разом з надмірною калорійністю в цілому, важливе значення для розвитку ожиріння має харчування з високим вмістом жиру, який здатний накопичуватися в депо, що досягають великих розмірів. Жири менше, ніж білки і вуглеводи, викликають відчуття насичення на рівні нервових структур. Пригнічення відчуття голоду при вживанні жирів виникає пізніше,

отже, людина з'їдає більшу кількість продуктів і, відповідно, отримує надмірну кількість калорій. Необхідно зменшити вживання жирів і змінити їх якісний склад. Слід вживати рослинні олії (соняшникову, кукурудзяну, оливкову) і обмежити тваринні жири, багаті на холестерин, а також інші продукти з високим вмістом холестерину (печінка, мозок, яєчні жовтки).

Така рекомендація є категоричною для хворих з атеросклерозом, у зв'язку з тим, що ненасичені жири не підвищують рівень холестерину в крові. Разом з тим, їх калорійність вища, ніж тваринних жирів. Так, в 100 г вершкового масла міститься 730 ккал, в 100 г топленого масла – 850 ккал, а в 100 г рослинної олії – близько 900 ккал. Необхідний зважений підхід при виборі жирів з урахуванням супутньої патології. Необхідно обмежити вживання легкозасвоюваних вуглеводів (цукор, борошняні вироби, страви з манної крупи та інші). Слід вживати продукти, багаті на рослинну клітковину (овочі, ягоди, несолодкі фрукти). З овочів перевагу слід надавати саме тим, які містять багато рослинної клітковини – капуста, квасоля, редиска, кабачки, баклажани. Необхідно пам'ятати, що деякі фрукти і овочі містять багато цукристих речовин, тому їх слід обмежувати в харчовому раціоні – диня, кавун, виноград, родзинки, інжир, курага, морква, гарбуз.

Обов'язковим є вживання в достатній кількості білків. Їх позитивні властивості визначаються специфічно – динамічною дією, оскільки вони представляють субстрат для синтезу необхідних для організму речовин – гормонів, ферментів тощо. Оскільки у хворих з ожирінням розвивається гіперволемія, рекомендується обмежити споживання води і солі. Обмеження рідини, крім зменшення навантаження на серцево-судинну систему, має сприятливий ефект – згорання жиру за допомогою отримання ендогенної води.

Їжа повинна містити фізіологічну норму вітамінів, проте необхідно пам'ятати, що деякі вітаміни запускають глікогенез (тіамін, піридоксин і вітамін D). В результаті надлишку вітамінів відбувається утворення жиру з вуглеводів і білків.

Експерти з харчування ВООЗ рекомендують дотримуватися правил підбору низькокалорійного збалансованого харчування:

1. Зменшити вживання жирів:

– жири, олії – 2/3 порції в день. 1 порція = 1 ст. л. рослинної олії або звичайного маргарину, або 2 ст. л. дієтичного маргарину, або 1 ст. л. майонезу, або 2 ст. л. горіхів. Використовувати частіше маргарин, а не вершкове масло;

– нежирні сорти м'яса тварин або птиці, без шкіри;

– надавати перевагу рибі, іншим морським продуктам;

– використовувати рослинні олії в приготуванні страв;

– вибрати знежирене молоко, йогурти, сири;

– зменшити кількість або виключити повністю ковбаси, шинку, бекон;

– обмежити вживання сметани, вершків, майонезу, маслянистих приправ;

– виключити або максимально обмежити вживання тістечок, бісквітів, картопляних чіпсів, смаженої картоплі, шоколаду;

– їжу готувати на парі, запікати, варити або використовувати мікрохвильову піч.

2. Вживати клітковину і складні вуглеводи:

– хліб грубого помелу, білий виключити;

– нешліфований рис, боби, запечена картопля;

– сирі овочі і фрукти;

– каші з цілісних круп без додавання солі, цукру.

3. Зменшити вживання цукру:

– використовувати замінники цукру 3-го покоління – аспартам та ін.;

– виключити напої з високим вмістом цукру – лимонад;

– використовувати свіжі, сушені фрукти без додавання цукру.

4. Максимально знизити вживання кухонної солі:

– сіль додавати тільки в готові страви;

– обмежити прийом консервованих, маринованих продуктів, копчених сортів м'яса і риби.

Співвідношення жирів, білків і вуглеводів в харчовому раціоні хворих з ожирінням представлено в таблиці 6.1.

При дотриманні наднизькокалорійної дієти пацієнт обов'язково повинен отримувати м'ясо, рибу, птицю, молоко, яєчний білок з розрахунку 1 г/кг маси тіла (в середньому 0,8-1,5 г/кг, вуглеводи – 100 г на добу, вміст жирів зводиться до мінімуму. Паралельно призначаються полівітаміни, полімікроелементи. Лікар повинен контролювати пацієнта щотижня, а також 2-4 тижні після припинення дієти. Найбільш небезпечним є раціон, що містить менше 600 ккал в день. Контроль при такому лікуванні включає визначення електролітів крові і печінкових проб.

Сечогінні препарати не застосовують для виключення посилення електролітних розладів. Протягом 3 тижнів дотримання дієти у пацієнтів знижується САТ і ДАТ, зменшується кількість ХС ЛПНЩ, тригліцеридів. Тривалість дотримання дієти не повинна перевищувати 12-16 тижнів.

Таблиця 6.1.

**Рекомендований лікувальний харчовий раціон
для хворих з ожирінням**

Склад їжі	Рекомендована кількість
Насичені жирні кислоти	0- < 7 % від сумарного калоражу
Поліненасичені жирні кислоти	3-7 % від сумарного калоражу
Мононенасичені жирні кислоти	До 20 % від сумарного калоражу
Сумарна кількість жирів	15-30 % від сумарного калоражу
Вуглеводи	50-60 % від сумарного калоражу (крупні з цільного зерна, фрукти, овочі)
Клітковина	16-30 г на день
Білок	10-15 % від сумарного калоражу
Холестерин	0- < 300 мг на день
Сирі фрукти і овочі	Більше 400 г на день
Бобові, горіхи, насіння	Більше 30 г на день
Кухонна сіль	0-6 г на добу
Сумарний калораж	Рівновага між витраченою і поглиненою енергіями запобігає збільшенню маси тіла. Щоденна витрата енергії повинна включати помірне фізичне навантаження (не менше 200 ккал в добу)

Для хворих на ЦД II типу з ожирінням рекомендовано харчування, що містить 55-60 % вуглеводів, 20-30 % жирів і 15-20 % білків. Середня втрата маси тіла при цьому складає 3,4 кг. Таке харчування сприяє зниженню АТ, концентрації глюкози натще, рівня інсуліну в крові, глікозильованого гемоглобіну, фруктозаміну, загального холестерину, ХС ЛПНЩ.

Хворим з ожирінням рекомендуються вуглеводні і білкові розвантажувальні дієти. Вуглеводні розвантажувальні дієти припускають споживання яблук, огірків, салатів, які бідні на білки, сіль, але багаті на рослинну клітковину. При вживанні цих продуктів збільшується діурез, відмічається прискорене спорожнення кишечника. Така дієта легко переноситься і достатньо ефективна.

Білкова розвантажувальна дієта включає такі продукти, як сир, кефір, молоко з низьким вмістом жиру, що має виражену специфічно-динамічну дію, яка виявляється мобілізацією жиру з депо і відсутністю стимулювального впливу на інсулярний апарат.

Деякі автори не є прихильниками неодмінного планового включення регулярних розвантажувальних днів в дієтотерапію ожиріння [4]. Проте, якщо напередодні було переїдання, як компенсацію слід провести день з вживанням низькокалорійних монопродуктів.

Загальноприйнятою для хворих на ожиріння I-II ступенів вважають дієту № 8, яка застосовується в амбулаторних умовах. Хімічний склад дієти № 8: білків – 120-130 г, жирів – 80 г, вуглеводів – 120 г, калорійність – 1800-1900 ккал.

Дієта № 8а застосовується у осіб з ожирінням III ступеня і включає білків – 100 г, жирів – 70 г, вуглеводів – 100 г, калорійність близько 1500 ккал.

Проводячи аналіз різних продуктів харчування, слід брати до уваги не тільки вміст в них кілокалорій, але й таких характеристик, як: здатність до депонування, забезпечення відчуття заповнення шлунка, і отже, відчуття насичення. Виходячи з цих показників, найбільш оптимальними для зниження маси тіла є білки і вуглеводи. Жири – висококалорійні

харчові продукти, мають високу здатність до депонування і низьку здатність створювати відчуття насичення.

Таким чином, раціональна дієтотерапія хворого з ожирінням ґрунтується на індивідуально підбраному складі харчових продуктів, що забезпечують дефіцит енергії, але містять поживні речовини в кількості, достатній для нормального функціонування органів і тканин.

6.2. Модифікація стилю життя

Модифікація стилю життя – дуже важливий компонент програми зниження маси тіла хворого з ожирінням. Лікареві необхідно провести бесіду з хворим і роз'яснити йому в доступній формі всі наслідки ожиріння для здоров'я. Бажано використовувати директивний тон і переконати пацієнта в необхідності зміни поведінкових звичок відносно харчування. Проте вважається невиправданим залякування пацієнта і представлення рекомендацій у вигляді заборони. Бесіда повинна мати роз'яснювальний характер з повідомленням характеру спільних дій лікаря і пацієнта відносно реалізації кінцевої мети – зниження маси тіла. Пацієнт повинен чітко уявляти, що цей процес довготривалий, перехід на новий режим харчування і його дотримання повинно здійснюватися довічно, у зв'язку з чим слід змінити деякі усталені звички. Отже, у всіх осіб з ожирінням, які включені в програму модифікації життя, необхідно коректувати поведінковий стереотип і розробляти ефективні способи мотивації. Хворий повинен отримати від лікаря інформацію про раціональне харчування: значущість калорійності і якісних характеристик харчових продуктів, розподіл їжі протягом дня.

Для контролю енергетичної цінності їжі хворому слід вести щоденник харчування, де реєструвати кількісний і якісний склад продуктів, вжитих протягом дня. Ведення щоденника також дозволяє лікареві коректувати дієту хворого. Необхідно обмежити кількість висококалорійних продуктів

– цукор, хліб, булочні вироби, картопля, сало, сметана, свинина, вершкове масло і надавати перевагу продуктам з низькою енергетичною цінністю, багатим на вітаміни і клітковину.

Корекція харчової поведінки полягає в правильному розподілі їжі протягом дня: 4–5 разове харчування, відмова від їжі увечері. Необхідний постійний моніторинг маси тіла хворого. При зниженні ваги виникає мотивація до подальшого розширення заходів щодо боротьби з ожирінням. Якщо маса тіла залишається стабільною або збільшується, це спонукає до посилення режиму харчування і збільшення фізичної активності, зниження калорійності їжі. Таким чином, моніторинг є життєвим компонентом посиленого контролю за масою тіла [8].

Якщо хворий відчуває обтяжливе для нього почуття голоду, рекомендується вживати більше овочів, фруктів, перед їжею випити молоко або лужну мінеральну воду, тобто пригнітити кислотоутворювальну функцію шлунка за рахунок антацидних властивостей молока або мінеральної води. Інтенсивне фізичне навантаження також зменшує голод.

Міцні алкогольні напої сприяють збільшенню маси тіла. По-перше, алкоголь – високоенергетичний продукт, по-друге – він стимулює діяльність обкладкових клітин шлунка і виділення соляної кислоти, що виявляється підвищенням апетиту. Регулярне вживання алкоголю сприяє переїданню, і, як результат цього – накопиченню жирової тканини. Тому обмеження або припинення вживання алкогольних напоїв – важливий елемент модифікації стилю життя. Вино в помірних дозах, за даними ряду епідеміологічних досліджень, має сприятливий ефект.

Поведінкова стратегія при ожирінні повинна проводитися в співпраці з оточенням хворого: сім'єю, колегами і суспільством в цілому. У ряді випадків необхідна допомога психотерапевта, який повинен скласти «психологічний портрет» людини з ожирінням. Це є необхідним етапом ведення такого хворого, оскільки у разі зниження маси тіла, а особливо неефективності дієтотерапії, виникають складні емоційні реакції. Не всі люди можуть спокійно ставитися до нового ре-

жиму обмеження вживання продуктів, які їм приносять харчове задоволення. У певної категорії людей на тлі низькокалорійної дієти виникають негативні емоції у вигляді підвищеної дратівливості і стомлюваності, агресії, тривожності, що отримало назву «дієтична депресія» [9]. Саме цей емоційний і вегетативний дискомфорт служить причиною відмови від дієтичних заходів. Необхідно пам'ятати, що існує тип людей, які нормалізують у разі стресових ситуацій свій психологічний статус шляхом їди. Формується свого роду харчова залежність. У такому контексті «дієтичну залежність» можна представити як синдром відміни. Це пояснюється тим, що їда стимулює вироблення в головному мозку ендорфінів («гормонів задоволення»), при цьому підвищується проникність гематоенцефалічного бар'єру для амінокислоти триптофану – попередника серотоніну, що бере участь в регулюванні настрою [4]. Важливим моментом, що визначає відмову пацієнта від виконання заходів для зниження маси тіла, є виникнення в процесі лікування так званого «вагового плато», яке виявляється відсутністю зниження маси тіла після періоду позитивних результатів. Така реакція пояснюється процесом перебудови метаболізму і переходом організму на економніший режим витрачання калорій. Лікар повинен повідомити про це пацієнтові, інакше може наступити зневіра в можливості ефективної корекції маси тіла. Хворого слід переконати в тому, що лікування ожиріння – це довготривалий процес, вироблені харчові звички з обмеженням калорійності продуктів харчування повинні бути постійними супутниками його життя. Як контраст слід розглядати короткі курси лікування, під час яких інтенсивно знижується вага людини, проте після відновлення колишнього режиму харчування з набором висококалорійних продуктів маса тіла досягає початкових показників і навіть вищих, за типом рикошету.

Стереотип харчування людини залежить від психологічних особливостей. Розрізняють екстернальну і емоційну харчову поведінку. Як правило, апетит визначають фізіологічні стимули до їди – рівень глюкози і вільних жирних кислот,

наповненість шлунка й інші чинники. Для осіб з ожирінням певною мірою характерний екстернальний тип харчової поведінки – звичка реагувати на такі зовнішні стимули, як вид їжі, доступність, часта їда в надмірній кількості. Емоційна харчова поведінка зустрічається у 60 % хворих ожирінням [9]. Стимулом до їди є поганий настрій, розчарування в життєвих ситуаціях. Така гіперфагічна реакція на стрес є основою розвитку ожиріння і невдач при лікуванні цього стану, оскільки їжа для ряду хворих служить антидеперсантом і транквілізатором, способом боротьби із стресом. Лікар повинен брати до уваги психологічні особливості пацієнта і виробити конкретні індивідуальні рекомендації харчової поведінки для кожного пацієнта з ожирінням. Основні їх положення полягають в наступному – зниження калорійності і зменшення частки жирів в структурі харчування; повільне, але постійне зниження маси тіла; стабільне збереження встановленого режиму і калорійності харчування; самоконтроль маси тіла і корекція якісного складу їжі.

6.3. Фізична активність

Відповідно до рекомендацій національних медичних асоціацій, важливою складовою алгоритму зниження маси тіла є фізична активність, яка, як правило, доповнює дієтотерапію. У матеріалах американського товариства клінічної кардіології і товариства із харчування, фізичної активності і метаболізму достатньо повно представлений режим фізичних навантажень при ожирінні [10].

Фізична активність, з одного боку – найбільш часто пропонується рекомендація хворим з ожирінням, а з іншого боку – найбільш важко здійснювана стратегія зниження маси тіла. Потрібний певний час для сприйняття цієї рекомендації і зусилля з боку лікаря та особливо – пацієнта. Разом з тим, фізична активність – найбільш істотний захід для довготривалого контролю за масою тіла. Навіть при відсутності втра-

ти маси тіла фізична активність асоціюється з багатьма сприятливими ефектами, такими, як поліпшення функціонального стану серцево-судинної системи і можливе зниження інсулінорезистентності, попередження і лікування атеросклерозу [11].

У рандомізованому трайлі було проведено зіставлення впливу аеробної фізичної активності і зміни модифікації харчових звичок у жінок з ожирінням і артеріальною гіпертензією [12]. Виявилось, що відносно контролю АГ і маси тіла у пацієнтів результати виявилися зіставними. Базуючись на епідеміологічних спостереженнях, можна стверджувати, що якщо відповідний режим фізичних навантажень буде включений в програму зі зниження маси тіла, це принесе безперечну користь пацієнтові.

Інтенсивність навантажень повинна залежати від скарг хворого, клінічних проявів, загального серцево-судинного ризику і асоційованих клінічних станів. Навіть помірні фізичні навантаження здатні знизити АТ на 4-8 мм рт.ст.

Особам з ожирінням рекомендуються аеробні фізичні навантаження – біг, плавання, лижі, їзда на велосипеді. Проте найбільш прийнятним видом фізичного навантаження слід вважати ходьбу, яка повинна бути регулярною, помірної інтенсивності, щоденною, починаючи з 10 хвилин в день, з поступовим збільшенням тривалості до 30-40 хвилин, з включенням коротких (10-15 хвилин) епізодів швидкої ходьби. Рекомендується щодня приділяти фізичним навантаженням приблизно 30 хвилин. Так само призначається не менше 3 разів на тиждень швидка ходьба протягом 30 хвилин (швидкість 4,5 км/год). Короткочасні навантаження (короткі тренування) забезпечують витрату глікогену, а тривалі за часом тренування – запасів жиру. Додаткові фізичні навантаження – користуватися сходами, а не ліфтом, здійснювати піші 10-15-хвилинні прогулянки після їди. Домашня робота набагато ефективніша за 30-хвилинні прогулянки 6 разів на тиждень. Ізометричні навантаження, такі, як піднімання тягарів, мають пресорний ефект й їх потрібно уникати. Якщо

АГ погано контролюється, важкі фізичні навантаження повинні бути виключені або відкладені до тих пір, поки за допомогою медикаментозної терапії не буде досягнутий достатній антигіпертензивний ефект.

Фахівці Американського коледжу спортивної медицини вважають, що програма боротьби з ожирінням повинна включати вправи, що викликають витрату енергії для дорослих 300-500 ккал за заняття і 1000-2000 ккал за тиждень.

Ефективність фізичного навантаження відносно зниження маси тіла зростає у міру збільшення тривалості ходьби протягом дня. Необхідно пам'ятати, що режим фізичної активності для пацієнта повинен вибирати лікар, враховуючи при цьому наявність супутньої патології. Значне фізичне навантаження протипоказане при серцевій і дихальній недостатності, анеміях, гострих інфекційних захворюваннях, цукровому діабеті у стадії декомпенсації.

Фізіологічні обґрунтування застосування фізичних навантажень полягають в тому, що окислювальні процеси в м'язах під час роботи відбуваються набагато ефективніше, ніж у спокої, відповідно посилюється і витрата метаболітів – вуглеводів і жирних кислот. Аеробні навантаження по 60 хвилин двічі на тиждень без обмеження в дієті приводять до незначних змін маси тіла пацієнта, тому необхідний комплексний підхід до лікування цієї патології, а саме – поєднання дієтотерапії і фізичних навантажень [13, 14].

J.S. Garrow і C.D. Summerbell провели мета-аналіз застосування фізичних навантажень в лікуванні хворих з ожирінням, за даними 28 публікацій, представлених з 1963 по 1993 роки, які охоплюють спостереження більш ніж 500 чоловіків і жінок [15]. Автори зробили такі висновки: 1) аеробне навантаження у чоловіків, що призначається без якої-небудь дієти, приводить до зменшення маси тіла в середньому на 3 кг за 30 тижнів. У жінок за цей період результат ще скромніший і не перевищує 1,4 кг. Силові навантаження як у чоловіків, так і у жінок не ведуть до значущого зниження маси, але сприяють збільшенню безжирової маси в середньому на

2 кг у чоловіків і на 1 кг у жінок; 2) згідно з даними регресійного аналізу, зменшення маси тіла на 10 кг, викликане застосуванням лише дієти, супроводжується зменшенням безжирової маси в середньому на 2,9 кг у чоловіків і на 2,2 кг у жінок. Коли ж зниження маси тіла досягається поєднаним застосуванням дієти і фізичних навантажень, зменшення безжирової маси складає тільки 1,7 кг. Зменшення маси тіла у ряді випадків не є вичерпним критерієм успішності лікувальних заходів при корекції жирової маси тіла. Фізичне навантаження, при безперечній користі, іноді розчаровує відсутністю значного зниження маси тіла, що пояснюється перерозподілом складу жирової (зменшення) і м'язової маси (збільшення). Тому важливо знати співвідношення основних компонентів – м'язового і жирового. Якщо в процесі лікування їх співвідношення змінюється на користь м'язового, то таке лікування слід визнати ефективним. Слід врахувати, що зростання м'язової маси і саме по собі може сприяти зменшенню маси жиру в організмі і перешкоджати його накопиченню, оскільки паралельно з наростанням м'язів збільшуватиметься основний обмін, на частку якого, як відомо, припадає 70 % загальної витрати енергії [16]. Відомо, що з віком м'язова маса зменшується. Це природно погіршує співвідношення жирової і нежирової тканин. Тому у таких пацієнтів потрібно орієнтуватися не стільки на масу тіла, скільки на її складові. Змінити ж склад тіла на користь м'язової маси можна тільки за допомогою правильно підібраних фізичних навантажень. Це робить очевидним необхідність застосування тренувань не тільки в молодому, але і в немолодому віці.

У достатньо великій кількості робіт досліджувався ефект застосування тренувань на тлі дієтотерапії. При цьому було показано, що фізичні навантаження сприяють швидшому зниженню загальної маси тіла і перешкоджають витраті безжирової маси тіла [17]. Зменшення витрати безжирової маси при застосуванні дієти і навантажень, порівняно з ефектом лише дієти, підтверджено і в мета-аналізі, проведеному

D.L. Ballor і E. T. Poehlman [18]. K. Yamanouchi et al. оцінювали вплив дієти (1000-1600 ккал/день) і дозованої ходьби порядку 16000-20000 кроків в день (зазвичай людина здійснює порядку 4500 кроків в день) на масу тіла і компенсацію інсулін-незалежного цукрового діабету у хворих [19]. За даними авторів, в групі, де хворі отримували і дієту і навантаження, через 8 тижнів лікування було більш вираженим зменшення маси тіла – в середньому 7 кг, порівняно з 4 кг в групі, де хворі отримували тільки дієту. Автори роблять висновок, що фізичні навантаження у хворих з ожирінням і з ЦД II типу не тільки сприяють більш вираженому зниженню маси тіла внаслідок дієти, але і мають самостійне значення, а саме сприяють підвищенню чутливості тканин до інсуліну і поліпшення контролю ЦД.

Такі нефармакологічні методи лікування ожиріння, як низькокалорійне харчування і фізична активність, призводять до паралельного зниження активності нервових симпатичних впливів, зменшення ожиріння, концентрації інсуліну і рівня АТ [20].

Разом з тим, зустрічаються і дослідження, де авторам не вдалося продемонструвати позитивний вплив навантажень на ліпідний спектр крові і рівень артеріального тиску у хворих з ожирінням [21]. За даними L.I. Katzel et al. [22], саме зниження маси тіла, а не фізичні навантаження позитивно впливає на рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, і саме з дієтою, а не з навантаженнями, пов'язане зменшення інсулінорезистентності і зниження базальної концентрації інсуліну [23].

Дуже важливо, щоб тренувальну програму розробив фахівець з урахуванням стану здоров'я і фізичних можливостей. Регулярні тренування за спеціальною програмою і правильне харчування обов'язково приведуть до очікуваного результату.

6.4. Фармакотерапія

Дієтотерапія, фізична активність, модифікація стилю життя – важливі й істотні способи зниження маси тіла. Проте, незважаючи на значні первинні ефекти, домогтися тривалої і стабільної втрати маси тіла, а особливо підтримувати її на належному рівні тільки за допомогою цих заходів нерідко складно. Тому важливим етапом лікування ожиріння є фармакотерапія.

Національним інститутом здоров'я США і Європейським Союзом запропоновані такі показання для медикаментозного лікування ожиріння: ІМТ більше 30 кг/м² або ІМТ більше 27 кг/м² у поєднанні з наявністю вісцерального ожиріння, чинників ризику або коморбідних станів (ЦД II типу, АГ, дисліпідемії тощо).

Пошуком ідеальних ліків від ожиріння займаються провідні учені і фармакологи у всьому світі. Вимоги, що пред'являються до такого засобу, дуже високі. Критерії ефективності лікарських препаратів, вживаних при лікуванні ожиріння, затверджені рекомендаціями Food and Drug Administration (FDA), European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Це зниження маси тіла на 5-10 % порівняно з плацебо, у пацієнтів з ІМТ 27 кг/м² і вище. Додатковими критеріями ефективності лікування ожиріння є: підтвердження поліпшення динаміки таких супутніх ожирінню захворювань, як ЦД, АГ показників рівнів інсуліну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, зникнення апное, поліпшення якості життя пацієнта.

Показники успішного зниження маси тіла: рівень 5 % від початкових значень трактується як мінімальний результат лікування, до 10 % або без часткового зниження ризику для здоров'я – нормальний, більше 10 % з підтвердженням позитивної динаміки змін показників чинників ризику – хороший, 15 % – відмінний, з досягненням ІМТ – 25 кг/м² і менше розцінюється як ідеальний, але у край рідко досяжний [24].

Засоби для лікування ожиріння поділяються таким чином: ті, що впливають на центральну нервову систему – центри голоду і насичення; ті, що змінюють метаболізм живильних речовин; ті, що підвищують витрату енергії.

Існує така класифікація препаратів для лікування ожиріння:

- аноректики, що знижують апетит шляхом впливу на центри голоду і насичення: фенфлурамін (мінімаж), декфенфлюрамін (ізоліпан), сибутрамін (меридіа), фенілпропонамін (тримекс) та інші;

- препарати, які стимулюють термогенез, що збільшують витрату енергії через периферичні і центральні механізми: термогенні симпатолітики, сибутрамін (меридіа);

- препарати, що зменшують всмоктування харчового жиру в результаті пригнічення харчової ліпази: орлістат (ксенікал).

До препаратів центральної дії, які впливають на харчову поведінку і сприяють зниженню апетиту і споживання їжі, належать норадренергічні (фентермін), серотонінергічні, дофамінергічні засоби, деякі нейропептиди, а також комбіновані препарати, що мають як норадренергічну, так і серотонінергічну активність (сибутрамін) [25].

Аноректики – центральні агоністи катехоламінів: амфепромон, дезопімон, мазиндол, тримекс та інші мають виражену гальмівну дію на апетит, проте численні побічні ефекти істотно обмежують їх застосування. Препарати цієї групи можуть підвищувати АТ і частоту серцевих скорочень, збільшують потребу серця в кисні, знижують чутливість тканин до інсуліну. Саме тому вони протипоказані при АГ, ІХС, при порушеннях толерантності до глюкози і при ЦД II типу. Всі препарати цієї групи при тривалому прийомі можуть викликати звикання, тому навіть в тих випадках, коли вони не протипоказані, рекомендована тривалість їх застосування не повинна перевищувати трьох місяців. Аноректики не ведуть до стійкої нормалізації харчової поведінки. При їх відміні відновлюється колишній стереотип харчування, а через якийсь час і попередня маса тіла [26].

Дещо відрізняється від аноректиків дієтичний регулятор – ізоліпан (дексфенфлюрамін) – виробництва «Сервье», Франція [27]. Цей препарат специфічно зменшує споживання вуглеводів і жиру, істотно не впливаючи на споживання білка. На тлі прийому препарату відмічається зменшення добової калорійності їжі на 20-40 %. Доведено, що ізоліпан підсилює ефект дієтотерапії. Істотно, що цей препарат не протипоказаний при типових ускладненнях ожиріння – АГ, атеросклерозі і ЦД. Він не викликає звикання. Є роботи, в яких ізоліпан застосовувався тривало – 6-12 місяців [28]. До сьогодні всі клінічні дослідження виконані з дозою ізоліпану по 15 мг двічі на день, вранці і увечері. Проте при такому дозуванні не менше ніж в 20 % випадків спостерігалися побічні ефекти, найчастіші з яких – підвищена втомлюваність, сонливість, сухість в роті, проноси [28]. Як було встановлено в дослідженнях, ізоліпан призводить до необоротних змін в клапанному апараті серця, що далі веде до розвитку серцевої недостатності і смерті хворих [29]. Ураження клапанного апарату серця, зокрема розвиток мітральної і аортальної недостатності, були підтверджені в роботах, опублікованих пізніше [30, 31]. Гістологічні зміни у хворих, що лікуються препаратами, нагадували ознаки, характерні для карциноїдного синдрому, причому вираженість ураження клапанів строго корелювала з тривалістю прийому препарату. Був задокументований підвищений ризик розвитку первинної легеневої гіпертензії. У зв'язку з наявністю серйозних побічних ефектів ренфлюрамін (пондераль) і дексфлюрамін (ізоліпан) були виключені з фармацевтичного ринку. Таким чином, перелік препаратів, що рекомендуються для лікування ожиріння, останніми роками зазнав змін.

Єдиними препаратами, які рекомендують для лікування ожиріння з доведеним ефектом на підставі екстенсивних досліджень, є орлістат і сибутрамін. Ці препарати в цілому в 3-4 рази збільшують кількість пацієнтів, яким вдається досягти протягом року 5 % втрати маси тіла. Ці препарати також мають інші сприятливі ефекти на профіль ліпідів крові, рівень

АТ, інсулінорезистентність, що значно перевищує очікувані ефекти від втрати маси тіла.

Сибутрамін (меридія) є інгібітором зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну в структурах мозку. У пре-клінічних дослідженнях було продемонстровано, що препарат знижує споживання їжі у щурів з ожирінням і викликає зниження маси тіла, залежне від дози. Сибутрамін, з одного боку, пригнічує зворотне захоплення норадреналіну і серотоніну в ядрах гіпоталамуса, що впливають на регулювання харчової поведінки. Це забезпечує зменшення потреби в їжі за рахунок посилення відчуття насичення, а надалі сприяє виробленню правильних харчових звичок і зниженню маси тіла, навіть без обмежень в дієті [32]. З іншого боку, сибутрамін збільшує термогенез, стимулюючи процеси ліполізу в тканинах, і підтримує швидкість основного метаболізму. Таким чином, сибутрамін принципово відрізняється від інших відомих препаратів центральної дії [33]. Клінічний ефект сибутраміну обумовлений лише пригніченням зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну в нервовому синапсі, а не збільшенням їх секреції, як у препаратів першого покоління з цієї групи. В результаті при лікуванні цим препаратом не формується звикання, відсутні залежність і нейротоксичність, що забезпечує хорошу переносимість і можливість тривалої терапії протягом року [34].

Отже, за даними багатоцентрових міжнародних досліджень, на тлі терапії сибутраміном за 12 місяців ефективно зниження маси тіла (на 5-10 %) спостерігалось більш ніж у 86 % хворих з ожирінням різного ступеня вираженості. Причому приєднання сибутраміну до стандартної нефармакологічної терапії призводило до зниження маси тіла в середньому на 11,3 кг вже протягом 6 місяців лікування [35]. Сибутрамін має виражений дозозалежний ефект, що позначається на вираженості зниження маси тіла. Так, при використанні сибутраміну в дозі 10 мг/добу, зниження маси більш ніж на 5 % спостерігалось у 45 % хворих, а при дозі 15 мг/добу – у 53 % пацієнтів, порівняно із 13 % на тлі плацебо. Більш виражене

зниження маси (на 10 % і більше від початкового рівня) за півроку терапії сибутраміном в дозі 15 мг/добу спостерігалося у 23 % пацієнтів і у 12 % при дозі в 10 мг/добу. Крім того, величезне значення для зниження маси тіла має і тривалість застосування сибутраміну. Так, застосування препарату протягом року значно підвищувало ефективність терапії. Зниження маси тіла на 5 % і більше спостерігалося у 86 % хворих, а на 10 % і більше – у 45 % (навіть при дозі 10 мг/добу) [36]. Міжнародні дослідження, присвячені використанню сибутраміну у хворих ЦД II типу, виявили підвищення ефективності нефармакологічних методів зниження маси тіла майже в 6 разів навіть на тлі цукрознижувальної терапії [37]. Причому треба відзначити, що паралельно із зниженням маси тіла (а іноді незалежно від нього) у пацієнтів спостерігалося зменшення об'єму талії і показників співвідношення об'єму талії до об'єму стегон. Це, безсумнівно, указує на зниження кількості вісцерального жиру, а значить, і вираженості інсулінорезистентності і гіперінсулінемії – основи метаболічного синдрому. Окрім цього, за даними мета-аналізу шести досліджень, де брали участь 2000 чоловік, на тлі прийому сибутраміну спостерігалося поліпшення показників жирового обміну: зниження рівня тригліцеридів на 16,6 % і підвищення ЛПВЩ на 21,7 % [38]. Відмічено також поліпшення показників ліпідного обміну: зниження глікемії, рівня НвА1с, рівня інсуліну, С-пептиду, сечової кислоти в крові, за даними дослідження STORM (Sibutramin in Obesity Reduction and Management). Мова йде про так звані вторинні завдання терапії ожиріння, яка дозволяє усунути ризик серцево-судинних захворювань і цукрового діабету. Проведені пізніше дослідження підтвердили позитивний ефект сибутраміну відносно зниження маси тіла і зміни метаболічних параметрів. Результати дослідження STORM, представлені в 2001 році, показали, що середня втрата маси тіла через 6 місяців лікування сибутраміном склала 11,3 кг і досягнутий дефіцит ваги підтримувався впродовж 2 років. Окружність талії зменшилася в середньому на 9,2 см, у 93 % пацієнтів зниження маси

тіла було на 5 % і більшим, а у 54 % вдалося домогтися вагом-іших показників – дефіцит маси тіла більше 10 % [40].

Примітно, що лікування цим препаратом здатне викликати регресію гіпертрофії лівого шлуночка, що підтверджується помірним зменшенням маси лівого шлуночка, порівняно з групою плацебо. Можливо, цей ефект є опосередкованим і обумовлений комплексом фізіологічних змін, індукованих сибутраміном [41]. Неоднозначні дані про вплив сибутраміну на рівень АТ. Згідно з міжнародними даними, після закінчення терапії сибутраміном негативної динаміки показників АТ і ЧСС не спостерігається [42]. У популяції хворих на АГ з ожирінням, що складається з білих осіб і афроамериканців, при проведенні подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з метою оцінки ефективності і безпеки сибутраміну, не було виявлено достовірних змін АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) порівняно з початковим рівнем [43]. За даними L.L. Janet al., у хворих з АГ в динаміці прийому сибутраміну спостерігається достовірне зниження рівнів АТ [44]. Характерно, що у більшості хворих з АГ під час зниження маси тіла відбувається зниження САТ і/або ДАТ, проте більшою мірою, ніж при немедикаментозній терапії.

У ряді досліджень встановлено, що на початку лікування сибутраміном можуть спостерігатися підвищення АТ і тахікардія. Виявлені зміни мають місце менш ніж у 1,5 % хворих, проте, вони можуть нівелювати гіпотензивний ефект, що виникає пропорційно ступеню зниження маси тіла у відповідь на прийом препарату. Потенційна можливість сибутраміну підвищувати АТ і ЧСС має дозозалежний характер, як правило, в дозі 10 мг/добу не спостерігається підвищення АТ, проте при призначенні сибутраміну в дозі 15-30 мг/добу можливе підвищення АТ на 2-4 мм рт.ст., а ЧСС на 3-7 уд/хв. Тому препарат слід з обережністю приймати при супутній АГ. Якщо виникає така необхідність, слід ретельно моніторувати АТ і ЧСС, і обов'язково хворий повинен отримувати ефективний антигіпертензивний препарат. У разі підвищення САТ і/або ДАТ більш ніж на 10 мм рт.ст., а прискорення ЧСС на 10 уд/хв і більше, сибутрамін слід відмінити.

В Україні сибутрамін зареєстрований під комерційною назвою меридіа, одна упаковка містить 28 капсул препарату в дозі 10 або 15 мг сибутраміну гідрохлориду. Для дорослих доза препарату меридіа складає 10 мг на добу (1 капсула). Якщо за 4 тижні втрата маси тіла склала не менше 2 кг, дозу препарату можна збільшити до 15 мг. Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 рік. Побічні реакції: сухість в роті, погіршення апетиту, безсоння, запори. Протипоказанням для призначення препарату служать: ГХ III стадії, серцева недостатність, ІХС, інсульт.

У арсеналі препаратів, які сприяють зниженню ваги, особливе місце належить орлістату (ксенікалу) – препарату, що не має системного впливу, діє локально, інгібуючи шлунково-кишкову ліпазу, ключовий фермент, який розщеплює жири їжі на моногліцериди, вільні жирні кислоти і гліцерин, які потім всмоктуються в кров. Орлістат має високу ліпофільність і добре розчиняється в жирах. Завдяки цьому, потрапляючи в організм з їжею, що містить жири, орлістат зміщується з краплями жиру в шлунку, блокує активний центр молекули ліпази, не дозволяючи ферменту розщеплювати жири (тригліцериди). Нерозщеплені тригліцериди не можуть проникнути в кров і виводяться з калом.

Пригнічення активності шлунково-кишкових ліпаз зменшує всмоктування жирів, що створює дефіцит і сприяє зниженню маси тіла. Одночасно зменшується кількість вільних жирних кислот і моногліцеридів в просвіті кишки, що зменшує розчинність і подальше всмоктування холестерину, сприяючи зниженню гіперхолестеринемії.

Орлістат проявив себе як ефективний препарат для зниження маси тіла, що було переконливо продемонстровано в дослідженнях з різним дизайном, зокрема в рандомізованих плацебо-контрольованих, з тривалістю спостереження 1-2 роки, при цьому орлістат не тільки ефективно знижував масу тіла, але і підтримував її на досягнутому рівні і перешкоджав збільшенню маси тіла у осіб з ожирінням [45, 46, 47, 48, 49, 50].

Паралельно із зниженням маси тіла у хворих на АГ, яких лікували орлістатом, спостерігалось зниження АТ. У групі хворих з АГ у поєднанні з цукровим діабетом II типу після року терапії орлістатом ДАТ знизився на 10,6 мм рт.ст (3,6 мм рт.ст. у групі плацебо) [51].

Мета-аналіз трайлів, що використовували орлістат для лікування хворих з ожирінням, показав значне зниження підвищеного АТ у учасників дослідження (з них 30 % осіб були з АГ), у яких втрата маси тіла склала 5 % і більше. Зниження АТ склало 7 мм рт.ст. для САТ і 5,5 мм рт.ст. для ДАТ, що зрівняно з показниками, яких можна домогтися при монотерапії антигіпертензивним препаратом [52]. Орлістат покращує контроль АТ у осіб з ожирінням, які одержують антигіпертензивні препарати, що неадекватно і недостатньо контролюють АГ [53]. Орлістат показаний для лікування хворих з супутньою дисліпідемією, оскільки при тривалому застосуванні препарату встановлено достовірне зниження загального холестерину, ХС ЛПНЩ порівняно з плацебо, що обумовлене зменшенням всмоктування холестерину в кишечнику в результаті дії орлістату [54, 55, 56]. У хворих з ожирінням і гіперхолестеринемією орлістат у поєднанні з низькокалорійною дієтою знижував не тільки ліпіди плазми, але і глюкозу та інсулін [57]. Таким чином, орлістат є ефективним препаратом для лікування хворих з метаболічним синдромом, а зниження гіперінсулінемії свідчить про патогенетично виправданий підхід до лікування інсулінорезистентності. Дані анкетування хворих на 52-му і 104-му тижнях лікування свідчили, що хворі, які отримували орлістат, були більш задоволені лікуванням, динамікою свого стану, менш стурбовані фактом надмірної маси тіла [57].

У хворих із цукровим діабетом II типу з надмірною масою тіла додавання орлістату, разом із зниженням ваги, забезпечувало глікемічний контроль [58, 59, 60]. При застосуванні орлістату в дозі 120 мг 3 рази на день спостерігалось зниження маси тіла на 6,2 % від початкової, при 4,3 % у групі плацебо ($p < 0,001$), хороша компенсація цукрового діабету досягнута

у 67 % хворих, окружність талії після 1 року терапії зменшилася на 5,8 см (у групі плацебо на 2,9 см). Доведена роль орлістату в попередженні розвитку цукрового діабету у осіб з ожирінням. Рандомізоване дослідження XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) показало, що за наявності метаболічного синдрому дворічна терапія орлістатом знижувала ризик порушення толерантності до вуглеводів і цукрового діабету II типу [61]. Більше того, у пацієнтів з метаболічним синдромом орлістат знижує ризик коронарної хвороби серця [62].

У пацієнтів, які приймають орлістат впродовж 2-х років, значно знижувалася маса тіла і підтримувалася на стабільному рівні, зменшувалася кількість чинників ризику серцево-судинних захворювань [63]. У зв'язку з тим, що орлістат показав позитивну дію на серцево-судинний профіль, він є безпечним препаратом і може бути рекомендований для лікування хворих з ожирінням і супутньою АГ, ІХС [64, 65].

В Україні зареєстрована капсульна форма препарату з комерційною назвою ксенікал. Кожна капсула містить 120 мг орлістату. Призначають препарат по 1 капсулі 3 рази на день під час їди або впродовж 1 години після їди. Якщо їжа не містить жирів, прийом препарату можна пропустити. За 2 години або через 2 години після прийому орлістату рекомендуються полівітаміни. Препарат добре переноситься хворими, є лише побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту.

У 31 % хворих, які приймали орлістат, спостерігалось надмірне виділення жирів, а почастищення дефекації було в 20,4 % випадків. Проте лише 0,3 % пацієнтів припинили лікування з цієї причини. Маслянисті виділення з прямої кишки відмічені у 17,5 % хворих при 1,2 % у групі плацебо. Слід зазначити, що ці побічні ефекти стали наслідком надмірного споживання жирів і, безумовно, свідчать про високу ефективність препарату. Орлістат необхідно застосовувати з помірно гіпокалорійною дієтою, що містить 30 % калоражу у вигляді жирів. В цьому випадку дискомфорту з боку кишечника, як правило,

не спостерігається. Протипоказаннями для призначення орлістату є синдром мальабсорбції і холестааз.

Хорошим базовим засобом для лікування хворих з ожирінням є метформін, який належить до бігуанідів. Метформін якісно відрізняється від своїх попередників – фенформіну і буформіну. Проведений детальний аналіз випадків лактатацидозу, пов'язаних з прийомом бігуанідів. Дослідження показали, що ризик при прийомі метформіну – 2,4 випадку на 1 млн хворих на діабет, що приймали препарат протягом 1 року, це в 21 раз менше ніж при прийомі фенформіну [66]. Прямим протипоказанням до призначення метформіну є хронічні захворювання нирок з порушенням їх функціонального стану.

Цукрознижувальний ефект метформіну полягає в уповільненні і зменшенні всмоктування глюкози в кишечнику без збільшення базальної або стимульованої секреції інсуліну. Препарат має анорексигенний ефект, завдяки чому забезпечує зниження маси тіла і підсилює ефект препаратів, що зменшують всмоктування харчового жиру [67]. Метформін збільшує чутливість периферичних тканин (більшою мірою поперечносмугастої м'язової тканини) до інсуліну. При цьому відбувається збільшення надходження глюкози в клітини за рахунок активації тирозинкінази-інсулінового рецептора, а також підвищення активності білків-переносників глюкози GLUT-1 і GLUT-2 [68]. Результати досліджень свідчать, що препарат сприяє збільшенню кількості інсулінових рецепторів в клітинах моноцитів і еритроцитів. У зв'язку з цим був зроблений висновок, що метформін підвищує зв'язування інсуліну з рецепторами клітин, це найбільш виражено в м'язовій тканині. Препарат не стимулює вироблення інсуліну підшлунковою залозою [69].

Метформін підвищує чутливість клітин печінки до інсуліну, пригнічує глюконеогенез і глюконеогеноліз, стимулює синтез глікогену. Зниження продукції глюкози в печінці відбувається за рахунок інгібування ключових ферментів глюконеогенезу – піруваткарбоксилази, глюкозо-6-фосфатази.

Метформін проявляє гіполіпідемічну дію у хворих з порушенням толерантності до глюкози тригліцеридів з супровідним ожирінням і АГ. При прийомі препарату спостерігається зниження рівня тригліцеридів (на 10-20 %) після їди (при початковому підвищенні до 20 %) незалежно від рівня глікемії, що указує на самостійний вплив метформіну на ліпідний обмін, не пов'язаний з вуглеводним [70].

Вважають, що під впливом метформіну знижується активність ключових ферментів синтезу холестерину – оксиметил-КоА і оксиметил-КоА-синтази. Крім того, на тлі прийому метформіну знижується всмоктування ліпідів в кишечнику і підвищується гліколіз. У деяких дослідженнях виявлено достовірне зниження загального холестерину і незначне підвищення ЛПНЩ [71].

Гіперінсулінемія негативно впливає на стан системи гемостазу за рахунок погіршення мікроциркуляції і підвищення синтезу чинника, що активізує тромбоцити, що відіграє важливу роль в патогенезі серцево-судинних порушень. Метформін ефективно впливає на фібринолітичну активність крові за рахунок зниження активності ТПА-1 і агрегації тромбоцитів [72].

Застосування препаратів, які блокують засвоєння поживних речовин, ґрунтується на тому безперечному принципі, що в енергетичному обміні бере участь тільки та частка нутрієнтів, яка дійсно всмокталася в кишечнику і вступила в метаболізм. У цьому плані засоби, які гальмують всмоктування вуглеводів і жирів, здатні зменшити фактичну калорійність харчування і тим самим підсилювати ефект дієтотерапії. Засобом, що демонструє здатність гальмувати всмоктування моносахаридів з кишечника, є акарбоза (глюкобай). Цей препарат є ферментною отрутою, яка інактивує фермент альфа-глюкозидазу, який, як відомо, відповідає за всмоктування глюкози й інших моно- і дисахаридів в кишечнику. В результаті дії акарбози всмоктування цукрів різко знижується. Вони транспортуються далі в товсту кишку, де піддаються бактерійному бродінню. Саме з останнім пов'язаний один з побічних ефектів дії препарату – виражений метеоризм.

Акарбоза зайняла певне місце в лікуванні цукрового діабету як засіб, що зменшує рівень постхарчової глікемії. Останнім часом з'явилися дослідження, які демонструють ефективність акарбози і в лікуванні ожиріння.

Так, P. Coli et al. [73] досліджували застосування акарбози в добовій дозі 300 мг протягом 12 тижнів на тлі гіпокалорійної дієти у хворих з вираженим ожирінням (ІМТ 30-40 кг/м²) і порушенням толерантності до глюкози. Контролем служили хворі, що отримували тільки дієту. Автори відзначили, що в групі хворих, які отримували акарбозу, спостерігалось зниження маси тіла більш виражене, ніж в контролі. Одночасно у них був нижчий базальний і стимулювальний рівень глюкози. Разом з тим, хворі скаржилися на неприємні відчуття з боку шлунково-кишкового тракту (метеоризм, бурчання кишечника).

Акарбоза, мабуть, є першою, придатною для клінічного використання, речовиною з класу інгібіторів ферментів, що здійснюють розщеплювання цукрів в кишечнику.

Н. Ikeda, Н. Odaka [74] повідомили про застосування нового інгібітора альфа-глюкозидази з кодом АТ-128 у щурів лінії Wistar з генетичним ожирінням і діабетом. Препарат інгібував так само й інші ферменти, що мають відношення до розщеплення цукрів, – мальтазу і цукрозу кишечника. У тварин, яких піддавали дії препарату, сповільнювалось наростання маси тіла, знижувався рівень тригліцеридів, інсуліну і глюкози.

Здатність зменшувати всмоктування вуглеводів і жирів з кишечника демонструє і метилцелюлоза [75]. На цьому принципі ґрунтується включення в дієту великих кількостей овочів і фруктів, багатих на клітковину. Проте в даний час немає досліджень, що показують можливості метилцелюлози як лікарського препарату в плані посилення ефекту дієто-терапії у хворих з ожирінням. Відповідно, не відпрацьовані і дози цього препарату.

В даний час, у зв'язку з появою нових наукових даних про патогенез і патофізіологічні прояви ожиріння, активно розробляються нові перспективні напрями зниження маси тіла за допомогою фармакологічних препаратів [76].

Лептин, який секретується адипоцитами, відомий як анорексигенний агент. Видається достатньо цікавим досліджувати лептин і його деривати як речовину, що знижує масу тіла. Лептин розглядається як сполучна ланка між ожирінням і активацією симпатoadреналової системи. Окрім цього, лептин може відігравати роль в розвитку АГ, підвищуючи активність САС через гіпоталамус. Додатково до цих ефектів, лептин є головним чинником в розвитку АГ, обумовленої ожирінням. Отже, лептин є патогенетично виправданою мішенню для створення препарату, що знижує апетит. Увага учених звернена до можливості лептинзамісної терапії для низькокалорійної дієти. З цією метою пропонується рекомбінантний лептин, який розглядається як гормон жирової тканини, що збільшує термогенез і основний обмін через активацію β_3 -адренорецепторів.

Грелін, відомий як гормон, який стимулює апетит, виробляється в шлунку і дванадцятипалій кишці. Після резекції шлунка рівень греліну в плазмі зменшується і апетит знижується. Цей процес, ймовірно, пояснює аноректичний ефект хірургічної операції зі зменшенням об'єму шлунка (баріатрична хірургія). Зниження біодоступності греліну викликає втрату маси тіла.

Пептид $\gamma\gamma$ виробляється в шлунково-кишковому тракті, протидіє греліну, оскільки є антагоністом рецептора до нейропептиду γ і, відповідно, знижує апетит. Разом з цим, відомі й інші нейрогормони, які впливають на апетит і масу тіла. Цілком імовірно, що деривати, аналоги, агоністи або антагоністи цих гормонів можуть стати базою для створення нових препаратів для попередження і лікування ожиріння.

Рандомізоване контрольоване дослідження цонізамиду (антилептичного препарату з подвійною допамінергічною і серотонінергічною активністю) показали значніше і достовірніше зниження маси тіла і АТ порівнянно з результатами, отриманими тільки при проведенні заходів щодо модифікації стилю життя. Цей препарат виявився безпечним, з хорошим комплаєнсом хворих [77].

Значне зниження маси тіла виявлене у хворих, що отримували рекомбінантний варіант циліарного нейротрофічного чинника, який був запропонований для лікування аміотрофічного бічного склерозу. Ефектом лікування виявилось зниження маси тіла, але не уповільнення прогресу захворювання. Механізм дії препарату здійснюється через рецептори циліарного нейротрофічного чинника і виявляється активацією в гіпоталамічних центрах внутрішньоклітинних сигнальних процесів [78].

Значні досягнення в розумінні механізмів, відповідальних за розвиток ожиріння, були досягнуті завдяки відкриттю ендоканабіноїдної системи. Ця нейрорегуляторна система відіграє важливу роль в модуляції балансу енергії і маси тіла шляхом встановлення рівноваги між апетитом і відчуттям насичення завдяки виробленню гормонів і медіаторів [79]. Ендоканабіноїдна система складається з сімейства ендогенних агоністів, що є дериватами фосфоліпідів, і рецепторів, які активують ендоканабіноїди [80]. Ендоканабіноїдна система контролює енергетичний гомеостаз шляхом регуляції кількості спожитих, збережених і витрачених жирів, завдяки структурам мозку, що визначають апетит і метаболізм ліпідів (рис. 6.2.).

Ідентифіковано дві популяції рецепторів CB_1 і CB_2 , що належать до цієї системи. Перший тип, CB_1 , був відкритий в 1990 році, другий тип, CB_2 – в 1993 році. Ці рецептори були описані як G-protein-coupled. Висока концентрація рецепторів відмічена в корі головного мозку, мозочку, гіпокампі, підкіркових ядрах, гіпоталамусі, шлунково-кишковому тракті і жировій тканині. CB_2 -рецептори виявлені в імунній системі, зокрема, в Т- і В-клітинах, моноцитах, селезінці [82]. В даний час є переконливі дані, що ендоканабіноїдна система відповідальна за розвиток ожиріння. Було встановлено, що введення канабіноїдів підвищувало споживання енергії, проте цей ефект не спостерігався у тварин, позбавлених CB_1 -рецепторів [83]. Більше того, тварини з відсутністю рецептора були худі і резистентні до ожиріння, що індукується їжею з високим вмістом калорій [84].



Рис. 6.2. Ефекти ендоканнабіноїдної системи на метаболізм енергії [81].

Ендоканнабіноїди – речовини, які при їді продукуються в шлунково-кишковому тракті і впливають на рецептори ендоканнабіноїдної системи. Якщо їжа висококалорійна і багата на жири, відбувається гіперактивація ендоканнабіноїдної системи в гіпоталамусі, що супроводжується гіперфагією і посиленням ліпогенезу, а запаси і витрата енергії зменшуються. Отже, переїдання може стимулювати ендоканнабіноїдну систему через CB_1 -рецептори, що веде до підвищення апетиту і посиленої акумуляції жиру в адипоцитах. Цікаво, що

не тільки ожиріння, але і куріння може стимулювати ендоканабіноїдну систему. Цілком логічно, що відкриття цієї системи створило можливість цілеспрямовано впливати на ожиріння, оскільки блокада CB_1 -рецепторів може протидіяти гіперфагії і ожирінню [85].

Більше того, блокада CB_1 , рецепторів ендоканабіноїдної системи розглядається як інноваційний підхід, спрямований на лікування абдомінального ожиріння і асоційованого кардіометаболічного ризику [86].

Першим блокатором рецепторів CB_1 є препарат SR141716A (римонабант), який був вперше представлений на Конгресі Європейського товариства кардіологів (Мюнхен, 2004). Використовуючи цей препарат в експерименті на тваринах, було показано, що відбувається зниження споживання їжі, втрата маси тіла і жирової тканини, а також поліпшується чутливість до інсуліну і нормалізується ліпідний профіль [87].

У осіб з абдомінальним ожирінням препарат римонабант викликав значну втрату маси тіла, зменшення окружності талії, а також достовірно знижував частоту метаболічних чинників ризику цукрового діабету і серцево-судинних захворювань. Ці дані були представлені за наслідками першого клінічного дослідження (III фаза) RIO-Euro [88].

Лікування римонабантом в дозі 20 мг в день знижувало рівень інсуліну натще, через 2 години підвищувало концентрацію ХС ЛПВЩ і знижувало рівень плазмових тригліцеридів. 50 % цих метаболічних ефектів були незалежні від втрати маси тіла і, мабуть, обумовлені системною блокадою CB_1 -рецепторів, розташованих локально на периферії в різних органах і тканинах, у тому числі і жировій [89].

Друге дослідження (Rio-Lipids) вивчало впродовж 1 року ефекти римонабанту у осіб з надмірною масою тіла або ожирінням з супутньою гіперліпідемією [90]. Це дослідження показало, що терапія римонабантом достовірно знижувала як масу тіла, так і значно покращувала антропометричні показники, що виявлялося зменшенням окружності талії. Пара-

лельно з цим відмічалось поліпшення толерантності до глюкози, зниження рівнів інсуліну в плазмі, концентрації тригліцеридів і підвищення ХС ЛПВЩ. Важливим було спостереження, що в групі хворих після курсу лікування зменшилася удвічі кількість осіб з метаболічним синдромом відповідно до критеріїв NCEP-ATPIII. У доповнення до цих даних, у пацієнтів, лікованих римонабантом, виявлені інші сприятливі ефекти на кардіометаболічні маркери, такі, як зниження рівня СРБ, співвідношення аполіпропротеїд В/аполіпропротеїд А₁.

Важливим є спостереження про вплив римонабанту на концентрацію адипонектину плазми. У хворих в дослідженні Rio-Lipids були виявлені: низький рівень адипонектину, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія і запалення [91]. Після лікування римонабантом рівень адипонектину збільшився на 57 %. Таким чином, сприятливі ефекти на абдомінальне ожиріння і рівень адипонектину є важливими чинниками, що визначають вплив блокатора СВ₁ рецепторів, такого, як римонабант, на метаболічні чинники ризику цукрового діабету II типу і серцево-судинні захворювання.

У сучасній практиці лікування ожиріння повинно проводитися препаратами, які мають строгу доказову базу. Кокранівський систематизований огляд представив дані про ефективність тривалої фармакотерапії ожиріння і надмірної маси тіла [92]. Критеріями включення в аналіз результатів подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень зі зниження маси тіла за допомогою медикаментів стали такі показники: 1) дорослі пацієнти з ожирінням або надмірною масою тіла; 2) наявність плацебо-контрольованої групи порівняно з двома або більше препаратами для лікування ожиріння; 3) тривалість спостереження не менше одного року. Абстракти і псевдорандомізовані трайли не включали в аналіз. Висновки експертів свідчили про те, що з восьми випробовуваних препаратів тільки орлістат і сибутрамін відповідали критеріям включення. До статистичної розробки увійшли 11 досліджень із орлістату і 5 досліджень із сибутраміну. Порівняно з плацебо, пацієнти, ліковані орліста-

том, втрачали 2,7 кг або 2,9 %, ліковані сибутраміном 4,3 кг або 4,6 %. Хворих, що досягли зниження маси тіла на 10 % і більш було більше в групі з сибутраміном (15 %), при лікуванні орлістатом – 12 %. Показники підтримки зниженої маси тіла мали аналогічну тенденцію в групах хворих. Побічні ефекти при лікуванні орлістатом виявлялися дискомфортом з боку шлунково-кишкового тракту. При лікуванні сибутраміном спостерігалось невелике підвищення АТ і частоти серцевих скорочень.

Римонабант є потенційно перспективним препаратом для лікування ожиріння і нікотинової залежності.

Метою дослідження рандомізованого контролю контрольованого трайлу STRADIVARIUS було визначення впливу зниження маси тіла і селективного антагоніста канабіноїдних рецепторів І типу римонабанту на прогрес коронарної хвороби серця у хворих з абдомінальним ожирінням і метаболічним синдромом [93]. Подвійне сліпе дослідження включало 839 пацієнтів з 112 центрів Північної Америки, Європи і Австралії, які отримували римонабант або плацебо. Критерієм ефективності лікування були зміни об'єму атером (первинна точка) і зміни нормалізації об'єму атером, які визначали за допомогою внутрішньокоронарної ультрасонографії. Встановлено що у пацієнтів, які приймали римонабант, спостерігалось достовірне зниження маси тіла і зменшення розмірів окружності талії порівняно з групою плацебо. Також в дослідній групі виявлено зниження рівня тригліцеридів і збільшення рівня ХС ЛПВЩ. У групі римонабанту встановлено більш виражене зниження СРБ, більш виражене збільшення рівня гліколізованого гемоглобіну порівняно з групою плацебо. Побічні ефекти у вигляді психічних проявів частіше зустрічалися в групі римонабанту. Після 18 місяців лікування не встановлено впливу римонабанту на прогрес коронарної хвороби щодо первинної кінцевої точки, але виявлений сприятливий ефект відносно вторинної кінцевої точки, що вимагає додаткових досліджень, які проводяться в даний час [93].

Необхідні майбутні багатоцентрові дослідження для оцінки знову створених лікарських препаратів. Враховуючи багатофакторність патогенезу ожиріння, існують інші перспективні напрями створення нових лікарських препаратів для регулювання апетиту і маси тіла.

6.5. Хірургічні методи

Показання для хірургічного лікування ожиріння: ІМТ > 40 кг/м² або менш виражене ожиріння з ІМТ > 35 кг/м² у осіб з високим ризиком за наявності супутніх захворювань і ускладнень (ЦД II типу, синдром Піквіка, недостатність кровообігу в початкових стадіях).

Хірургічне лікування є засобом вибору для хворих, у яких комплекс консервативних заходів, включно фармакотерапію, виявився не ефективним. Оперативне втручання показане хворим з ожирінням з наявністю резистентності до фармакотерапії і небезпекою розвитку серйозних побічних ефектів внаслідок вживання препаратів.

Існують такі види хірургічного лікування ожиріння: ліпоектомія, ліпоскульптура, ліпоспірація, оперативне зменшення об'єму шлунка або видалення частини тонкого кишечника.

Ліпоектомія – усунення локальних жирових накопичень, особливо в абдомінальній ділянці.

Ліпоскульптура – видалення локальних жирових клітин за допомогою спеціальної вакуумної установки.

Рестриктивна або горизонтальна гастропластика – оперативне зменшення об'єму шлунка. Результатом цієї операції є анорексичний ефект, обумовлений зменшенням рівня греліну – гормонального стимулятора апетиту центральної дії, який виробляється в шлунку і дванадцятипалій кишці.

Гастроєюнальне біліопанкреатичне шунтування – виключення частини тонкого кишечника з метою зменшення всмоктувальної здатності.

Результати хірургічного лікування ожиріння вражають – маса тіла після операції зменшується протягом року на 50-70 %. Максимальна втрата маси тіла спостерігалася в перші 6 місяців.

Зниження маси тіла шляхом оперативних втручань асоціюється з нормалізацією АТ, зменшенням товщини стінки лівого шлуночка, порожнини серця і поліпшенням систолічної функції. Дані дослідження Swedish Obesity Study продемонстрували, що у осіб з вираженим ожирінням, яким виконували гастропластику, спостерігалася поліпшення метаболічних параметрів крові і зниження АТ [94]. У жінок середнього віку з ожирінням після інтервенційних хірургічних втручань виявлено зменшення рівня маркерів хронічного запалення [95]. Необхідно продовжити дослідження для з'ясування результатів коронарної хвороби серця, при прогресуванні кардіоміопатії при ожирінні і можливі ефекти зниження маси тіла у цих хворих.

Слід зазначити, що оперативний підхід для лікування ожиріння не цілком виправданий і не може бути рекомендований для рутинної клінічної практики. Ці процедури супроводжуються значним оперативним ризиком, не є фізіологічними, не мають патогенетичного обґрунтування [96].

Останніми роками косметологи активно пропагують ліпосакцію як одномоментне вирішення проблем зайвої маси тіла. На жаль, часто жир відкачується нерівномірно, внаслідок чого на поверхні стегон або сідниць з'являються нерівності. Крім того, вага, втрачена в результаті ліпосакції, за відсутності зміни стилю життя відновлюється дуже швидко. Необхідно взяти до уваги, що тактика ведення хворих з ожирінням вимагає вирішення багатьох наукових і етичних проблем.

6.6. Клінічні ефекти зниження маси тіла

Ожиріння є істотним чинником ризику розвитку АГ, цукрового діабету, атерогенної дисліпопротеїдемії, гіперліпідемії і інших хронічних захворювань. Тому цілком логічно стверджувати, що зменшення маси тіла знижує ризик розвитку цих станів.

Дослідження такої спрямованості мають давню історію і можна говорити про певний досвід. Отримані достатньо переконливі дані про сприятливий ефект зниження маси тіла у осіб з ожирінням. Ці ефекти багатопланові і виявляються зменшенням підвищеного АТ, ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи, ЦД, зниженням загальної і серцево-судинної смертності, поліпшенням метаболічних показників. Позитивна клінічна симптоматика асоціюється з нормалізацією патофізіологічних проявів, обумовлених ожирінням.

Проведені раніше дослідження планувалися за різним дизайном, мали неоднакову тривалість спостереження, використовували різноманітні методики зниження маси тіла. Отримані у ряді випадків неоднозначні результати, проте вони стали тією основою, завдяки якій розроблені міжнародні рекомендації щодо ведення хворих з ожирінням.

Зважаючи на механізми, які залучені у формування АГ при ожирінні, логічно припустити, що втрата маси тіла повинна приводити до зниження АТ. Дійсно, зменшення вираженості ожиріння у хворих на ГХ супроводжується гіпотензивним ефектом навіть без застосування фармакотерапії. Вплив зменшення маси тіла на рівень АТ було продемонстровано в таких великих багатоцентрових дослідженнях, як ТОНР-1 і ТОМНС [97, 98].

У ряді досліджень представлені кількісні показники зниження рівня підвищеного АТ у хворих з ожирінням при зниженні маси тіла. *Staessen J. et al.*, підсумовуючи результати 11 досліджень, опублікованих з 1954 по 1985 роки, показали, що втрата маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням САТ і ДАТ на 1,6/1,3 мм рт.ст. [99].

У 50 % осіб з ожирінням на кожен кілограм втрати маси тіла в середньому зниження АТ складає від 1 до 4 мм рт.ст. САТ і від 1 до 2 мм рт.ст. ДАТ [100]. У проведеному пізніше рандомізованому контрольованому дослідженні представлені дані мета-аналізу про зниження ДАТ на 0,92 мм рт.ст. у разі втрати кожного кілограма маси тіла хворого [101].

Рандомізовані дослідження показали, що АТ знижується, якщо гіпертензивні хворі з ожирінням знаходяться на низькокалорійній дієті, при цьому встановлено, що на кожен кілограм зниження маси тіла припадає зменшення ДАТ на 1 мм рт.ст. [102, 103].

При нормалізації маси тіла хворого кількість препаратів, необхідних для контролю артеріальної гіпертензії, часто скорочується. Встановлено, чим значніше зменшення маси тіла, тим більше знижується АТ. Максимальне зниження АТ спостерігається в тих випадках, коли досягається нормальна маса тіла незабаром після первинного її зниження. Важливе значення має тривалість періоду, протягом якого у хворого відбувається втрата маси тіла. Багато дослідників вивчали короточасні ефекти втрати маси тіла на АТ, разом з тим, мало уваги приділено довготривалим ефектам. Разом з тим, встановлені відмінності відповідей підвищеного АТ при різних режимах впливу на ожиріння. Це обумовлено тим, що параметри маси мають комплекс складних взаємин один з одним і багатьма складовими, включно модифікуючі чинники і лікарські препарати.

Групою авторів представлений систематизований огляд, в якому дана оцінка впливу тривалої втрати маси тіла на результат АГ у дорослих, використовуючи опубліковані роботи з 1996 по 2001 роки [104]. Проведений аналіз проспективних досліджень і трайлів, в які були включені учасники з ІМТ і 28 кг/м^2 з тривалістю спостереження більше 2 років. Первинні результати короточасних досліджень показали 1:1 зниження АТ (мм рт.ст.) з втратою маси тіла (кг). При тривалій втраті маси тіла АТ знижується меншою мірою. Автори, використовуючи регресійний аналіз, пропонують математичну модель ступеня зниження САТ і ДАТ залежно від кількості втрачених кілограмів маси тіла. Ця модель припускає, що втрата 10 кг маси тіла супроводжується зниженням на 4,6 мм рт.ст. ДАТ і 6,0 мм рт.ст. САТ, тобто половина тих значень, які відмічаються в умовах швидкої втрати маси тіла. Отже, не цілком виправдано екстраполювати результати короточасних ефектів на довготривалі ефекти [105].

Доцільність тривалої втрати маси тіла для зниження проявів індукованої ожирінням АГ представлена результатами Trials Of Hypertension Prevention [106]. Результати Фремінгемського дослідження, опубліковані в 2005 році, підтвердили, що помірна втрата маси тіла, особливо якщо вона стабільно підтримується, істотно зменшує довготривалий ризик АГ у дорослих з надмірною масою тіла [107]. Разом з тим, досягнуті успіхи викликають деяке розчарування, оскільки виникає проблема, пов'язана з тим, що нефармакологічні заходи щодо зниження маси тіла вимагають тривалого часу, при цьому завдання полягає також в підтримці досягнутої маси тіла на оптимальному рівні.

Ці проблеми знайшли відображення в публікації V.J. Stevens et al. [108]. Проте слід відмітити, що після того, як припиниться втрата маси тіла хворого, гіпотензивний ефект не завжди набуває стійкого характеру і може припинитися. Артеріальний тиск повертався до початкового рівня через 4-6 років, незважаючи на те, що підтримувалася знижена маса тіла, і це диктує необхідність застосування антигіпертензивної терапії [104].

Отже, втрата маси тіла – це не альтернатива, а істотний компонент лікувальної програми АГ, основним методом якої є фармакотерапія. Поєднання її з дієтотерапією, мета якої полягає в негативному енергетичному балансі, спричиняє синергічний гіпотензивний ефект, що було продемонстровано До. Masuo et al. [109]. Було сформовано п'ять груп хворих на АГ з ожирінням з різною тактикою ведення: 1 – фармакотерапія амлодипіном і дієтотерапія; 2 – фармакотерапія еналаприлом і дієтотерапія; 3 і 4 – фармакотерапія амлодипіном або еналаприлом без дієтотерапії; 5 – тільки дієтотерапія. Хворі, включені в програму зі зниження маси тіла, були розділені на дві підгрупи залежно від ефективності втрати маси тіла в перші 6 місяців: >10 %, <10 % або рівний 10 %. Було встановлено, що дози антагоніста кальцію і інгібітора АПФ, необхідні для досягнення цільового рівня АТ<140/90 мм рт.ст., були менші в групах із комбінацією фармакотерапії і ефек-

тивного зниження маси тіла, ніж в групах фармакотерапії без зниження маси тіла або тільки фармакотерапії.

Зменшення маси тіла приводить до істотних змін гемодинаміки. Ударний об'єм серця і поглинання кисню у спокої знижуються пропорційно зниженню маси тіла в результаті операції єюностомії [110]. Встановлено, що ударний об'єм знижується паралельно серцевому викиду. Зменшується артеріальний тиск, проте периферичний судинний опір змінюється незначно. Капілярний легеневий тиск має тенденцію до зниження, проте може залишатися вищим порівняно з особами, у яких нормальна маса тіла. Тиск в правих відділах серця вищий, так, як і кінцеводіастолічний тиск в лівому шлуночку. Сприятливий ефект зниження маси тіла людини при ожирінні характеризується поліпшенням діастолічної і систолічної функцій, зниженням тиску в лівому і правому шлуночках, зменшенням частоти серцевих скорочень, вкороченням Q-T інтервалу. Клінічні прояви гіповентиляційного синдрому як наслідок надмірної маси тіла можуть бути усунені завдяки втраті маси тіла [111].

У дослідженні M.A. Alpert et al. показано, що істотна втрата маси тіла у більшості пацієнтів з вираженим ожирінням без гіповентиляції покращує клас серцевої недостатності відповідно до класифікації NYHA [112].

Зниження маси тіла зменшує кількісні показники смертності в популяції. Використовуючи National Health Interview Survey протягом 9 років, оцінювали взаємозв'язок між масою тіла і смертністю у осіб американської популяції, старших 35 років з надмірною масою тіла. Частота смертності була 24 % у тих, хто знижував вагу, у осіб, маса тіла яких залишалася стабільною, частота смертності складала 31 % [113].

Втрата маси тіла усуває багато чинників ризику. У ряді країн були проведені дослідження, які показали, що зниження маси тіла у жінок лише на 0,5–8,6 кг приводить до зменшення ризику загальної смертності на 20 %. При цьому ризик смерті від серцево-судинних захворювань знижувався на 10 %, від цукрового діабету на 45 %, від раку на 54 % [114].

У Swedish Obesity Study вивчали вплив ступеня втрати маси тіла на індивідуальні чинники серцево-судинного ризику. Чутливими критеріями виявилися: АТ, рівень тригліцеридів, ХС ЛПВЩ. Ці показники мали сприятливу тенденцію навіть в умовах втрати 5-10 % маси тіла. З іншого боку, загальний холестерин істотно не змінювався, навіть якщо втрата маси тіла перевищувала 20 % [115]. Екстенсивний Кокранівський аналіз показав, що втрата ваги до 10 кг викликає зниження загального холестерину на 0,25 mmol/l (близько 5 %) [116]. Для багатьох супутніх захворювань саме 5-10 % зниження маси тіла виявилось достатнім для істотного поліпшення показників.

Через 24 місяці після оперативного втручання (баріатрична хірургія) у осіб з ожирінням III ступеня (ІМТ >40,0 кг/м²) вираженість загального серцево-судинного ризику та інсулінорезистентності знизилася в 5 разів [117]. Ці позитивні зрушення асоціювалися із зменшенням акумуляції ліпідів, а саме – тригліцеридів в ліпоцитах скелетних м'язів.

На підставі огляду і метааналізу досліджень J. Oguma, T. Shinoda-Tagawa роблять висновок, що фізична активність знижує ризик серцево-судинних захворювань [118]. Обговорюється питання, якому виду фізичного навантаження слід віддати перевагу як методу профілактики серцево-судинних захворювань. Деякі автори вважають, що помірне аеробне фізичне навантаження, наприклад ходьба, може бути ефективнішим за інтенсивні вправи в попередженні серцево-судинних захворювань [119].

Проте деякі дослідники стверджують, що інтенсивні фізичні навантаження забезпечують більш виражений захисний ефект і ризик серцево-судинних захворювань знижується залежно від ступеня вираженості регулярних навантажень, тобто виявляється дозозалежний ефект [120]. Є переконливі докази, що фізична активність знижує ризик коронарної хвороби серця у чоловіків, причому кумуляція щоденних нетривалих фізичних навантажень для попередження серцево-судинних захворювань може бути ефективнішою [121].

На підставі проспективних епідеміологічних даних зроблений висновок про те, що регулярна фізична активність і кардіореспіраторний фітнес попереджають серцево-судинну захворюваність і передчасну серцево-судинну смертність у чоловіків і жінок [122, 123]. Асоціація між фізичною активністю і кардіоваскулярною смертністю розглядається як критерій, незалежний від встановлених чинників, який має градацію – чим вища фізична активність, тим менший ризик. Протективний ефект фізичної активності досить сильний, так, що особи, які активніше займаються фізичними навантаженнями, мають удвічі меншу загрозу серцево-судинної смерті, порівняно з особами, які ведуть сидячий спосіб життя [124].

Попередні роботи оцінювали в основному фізичну активність поза робочим часом, на дозвіллі. Проведений ряд досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку виробничої фізичної активності і ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У дослідженні, опублікованому в 2007 році, що включає 41053 жителі Фінляндії у віці від 25 до 64 років без анамнезу коронарної хвороби серця або інсульту, проведена оцінка асоціації різних видів фізичної активності (виробничої і на дозвіллі) з ризиком розвитку коронарної хвороби серця впродовж 10 років, використовуючи критерії прогнозу Фремінгемського дослідження [125]. Оцінка фізичної активності у досліджуваних проводилася на підставі даних дослідження. Особи відповідно до їх виробничої активності були поділені на три категорії: 1) «низька» – працівники установ, які сидять протягом робочого дня; 2) «помірна» – робота включала ходіння або легку фізичну працю на виробництві; 3) «висока» – робота включала ходіння і підйом тягарів або важку ручну роботу. Оцінювався також спосіб пересування по місту: транспорт, ходьба або їзда на велосипеді 1-29 хв/день, ходьба або їзда на велосипеді більше 30 хв/день. Фізична активність на дозвіллі класифікована за трьома категоріями: 1) «низька» визначена як повна відсутність активності, в основному це читання, проглядання телепередач і наймінімаль-

ніша домашня робота; 2) «помірна» – фізична робота менше 4 годин на тиждень, включала ходьбу, поїздки на велосипеді, роботу в саду; 3) «висока» – виконання важкої фізичної роботи більше 3 годин на тиждень, наприклад, біг, плавання, футбол, тривала робота в саду або спортивні змагання кілька разів на тиждень. Статистична обробка даних проводилася за допомогою багатофакторного аналізу після виключення таких показників, як ІМТ, освіта, вживання алкоголю і сімейний анамнез серцево-судинних захворювань. На підставі результатів дослідження автори зробили висновок, що помірний і високий рівень виробничої і активності на дозвіллі, і щоденні ходьба або поїздки на велосипеді на роботу і з роботи асоціюються із зниженням ризику коронарної хвороби серця впродовж 10 років серед жінок. Помірний або високий рівень виробничої та фізичної активності поза робочим часом асоціюється із зниженням ризику коронарної хвороби серця впродовж 10 років серед чоловіків. Таким чином, фізична активність має протективні властивості щодо розвитку коронарної хвороби серця.

У проспективному епідеміологічному дослідженні встановлено, що цілеспрямоване зниження маси тіла характеризується зниженням або відсутністю змін в частоті серцево-судинної і загальної смертності, тоді як мимовільне зниження маси тіла в результаті існуючої хвороби супроводжується збільшенням випадків передчасної смерті [126].

Базуючись на результатах багатоцентрових досліджень, було зроблено висновок, що ожиріння є плацдармом для розвитку метаболічного синдрому. Це положення знайшло підтвердження у ряді спостережень. Встановлено, що у приматів дієта з обмеженням калорій, достатнім для підтримки нормальної маси тіла, попереджає розвиток інсулінорезистентності [127].

Групою учених із США і Норвегії було проведено дослідження, направлене на вивчення молекулярних механізмів адаптації до фізичних навантажень різної інтенсивності у осіб з метаболічним синдромом [128]. Цікаво, що група контролю

представлена щурами з метаболічним синдромом. Впродовж 16 тижнів проводилися тренування високої і середньої інтенсивності у людей, а також високої інтенсивності у щурів. Паралельно із зменшенням маси тіла у всіх групах спостерігалося зниження АТ. Встановлено поступове підвищення чутливості до інсуліну в скелетній і жировій тканинах і сприятливу адаптацію до вмісту протеїну ліпогенного ензиму FAS і транспортера жирних кислот (ФАТР-1) в групі з інтенсивними тренуваннями порівняно з помірними. Відмічалось також поліпшення ендотеліальної функції, виміряне в дузі аорти і плечовій артерії.

Встановлено, що втрата маси тіла (5-10 %) приводить до значного зменшення серцево-судинних чинників ризику, що асоціюються з ожирінням, таких, як АГ і ЦД [129]. Втрата маси тіла або незначне збільшення маси тіла впродовж тривалого часу знижує ризик виникнення ЦД. Це було виразно представлено в дослідженні Health Professionals Follow-Up Study, в якому показано, що відносний ризик захворювання знижується приблизно на 50 % з втратою маси тіла на 5-11 кг. Цукровий діабет практично не співіснує з втратою маси тіла більш ніж 20 кг або при ІМТ менше 20 кг/м² [130].

Дослідження у Фінляндії і США підтвердили, що втрата маси тіла на 5 % може істотно зменшити ризик розвитку ЦД II типу у осіб з порушеною толерантністю до глюкози, при цьому останній показник покращився на 58 % [131, 132]. Епідеміологічні проспективні дослідження показали, що навіть помірне зниження маси тіла на 5-10 %, завдяки збільшенню фізичної активності, зниженню калорійності їжі або за допомогою застосування обох способів може поступово знижувати АТ, покращувати ліпідний профіль крові, чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози, знижувати частоту випадків ЦД II типу і АГ серед осіб з надмірною масою тіла [133, 134]. Модифікація стилю життя за допомогою дієти істотно знизила кількість нових випадків ЦД II типу серед американців з ожирінням. У цьому дослідженні у частини обстежених був використаний метформін [132].

У дослідженні Swedish Obesity Subjects Study встановлено, що ЦД спостерігається у 13-16 % осіб з ожирінням [129]. У 69 % хворих з ЦД, які, відповідно, втратили масу тіла внаслідок операції на шлунку, спостерігалася ремісія захворювання. Тільки у 0,5 % осіб, які не мали ЦД при первинному дослідженні, розвинувся ЦД через 2 роки спостереження. У осіб з ожирінням, які служили контролем у зв'язку з відсутністю втрати маси тіла, частота виникнення нових випадків ЦД склала 7,8 %. У жінок з ЦД з помірною втратою маси тіла (менше 10 %) спостерігається до 30-40 % зниження смертності, пов'язаної з цим захворюванням [135]. Хворі із вперше діагностованим ЦД, які втрачали 10 кг маси тіла в перший рік спостереження, тим самим додавали собі 4 роки життя [136].

Зниження маси тіла впливає також на патогенетичні чинники, які беруть участь в розвитку ожиріння. У пацієнтів з ожирінням при зменшенні маси тіла нормалізується і навіть перевищує початкові показники в 3 рази рівень адипонектину, що має антиатерогенну, антидіабетичну дію [137]. У дорослих з помірним ожирінням відмічено сприятливий вплив втрати маси тіла на гемостатичні чинники, зокрема, на інгібітор активатора плазміногену [138].

Безумовно, важливе значення має не тільки сам факт зниження маси тіла, а яким якісним складом харчового раціону це було досягнуто, хоча це положення є дискусійним. У систематизованому Конкранівському огляді, присвяченому аналізу тривалої дії і економічних наслідків лікування ожиріння з метою поліпшення здоров'я, показано, що немає істотної різниці в ефектах втрати ваги *per se* і змін в дієті, що супроводжуються зменшенням маси тіла [116].

Разом з тим, за даними L.J. Appel et al., комбінація інтервенційних досліджень на добровольцях показала, що для зниження АТ зміни в дієті мають важливіше значення, ніж зменшення маси тіла, особливо у осіб з АГ [139]. Гіпотензивний ефект втрати маси тіла посилюється в умовах одночасного підвищення фізичної активності [140].

Встановлено, що зниження маси тіла за допомогою різних дієт зменшує не тільки чинники серцево-судинного ризику, але і впливає на клінічний перебіг вже наявних захворювань, а також усуває або пом'якшує патофізіологічні ускладнення ожиріння. Ці дані підсумовані в матеріалах дослідження DASH. Примітно, що загальний ефект втрати маси тіла супроводжується зниженням АТ, еквівалентним застосуванню препаратів, що потенційно знижують АТ [141].

Модифікація стилю життя усуває і нормалізує нейрогормональну активацію, яка визначає формування ускладнень кардіальної патології.

Відомо, що в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка при поєднаній патології АГ і ожиріння бере участь активація симпатoadреналової і ренін-ангіотензинової систем, і саме збільшення маси міокарда розглядається як прогностичний маркер захворюваності і смертності [142].

Важливими причинами регресії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в умовах дотримання певної дієти є зниження АТ, а також пригнічення нейрогормональної активації, зокрема симпатoadреналової системи.

Встановлено, що втрата маси тіла у осіб з ожирінням знижує індекси симпатичної активності, такі, як рівень норадреналіну плазми і екскрецію норадреналіну з сечею [143], разом з цим знижується активність реніну і рівень альдостерону. Дуже важливо, що на тлі дієти, яка приводить до втрати маси тіла, зменшується активність в крові ангіотензинперетворювального ферменту у дорослих осіб з ожирінням [144].

Відомо, що важливою детермінантою гіпертрофії лівого шлуночка при ожирінні виступає гіперінсулінемія, яка відіграє роль чинника зростання і сприяє збільшенню маси міокарда [145]. В умовах обмеження їжі з високим вмістом калорій зменшується гіперінсулінемія, що служить одним з механізмів реверсії гіпертрофованого міокарда у нормотензивних осіб з ожирінням без ЦД [146]. Таким чином, існує достатньо досліджень, які показують, що втрата маси тіла, досягнута за допомогою спеціальних дієт, не тільки знижує

гіперактивацію симпатичної нервової системи, але і впливає на наявну у цих хворих інсулінорезистентність шляхом підвищення чутливості тканин до інсуліну [147, 148].

Мета дослідження К. Masuo et al. полягала в оцінці механізму зниження АТ в процесі втрати маси тіла і фармакотерапії [109]. Було встановлено, що у хворих, які отримували фармакотерапію і дотримувалися дієти, відсоток зниження інсуліну, лептину і норадреналіну плазми, порівняно з початковим рівнем, був більш вираженим в групі із зниженням маси тіла більшим або рівним 10 %, порівняно з хворими, у яких зниження маси тіла було менше 10 %. Зниження в плазмі норадреналіну, інсуліну і лептину було достовірно більшим і наставало раніше при комбінації фармакотерапії і дієтотерапії, ніж тільки при використанні лікарських препаратів. Ці дані показують, що втрата маси тіла асоціюється з поліпшенням сприятливих метаболічних показників, і цей ефект посилюється при поєднанні з фармакотерапією.

Важливим патофізіологічним проявом ожиріння є оксидантний стрес. Біомаркери оксидантного стресу відображають ендотеліальну дисфункцію, яка визначається при таких станах, як атеросклероз, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіпергомоцистинемія й у курців.

Доведеним ускладненням ожиріння є порушення як вазоконстрикторних, так і вазодилаторних функцій ендотелію. В результаті взаємодії оксиду азоту з супероксидними аніонами, кількість яких збільшується при оксидативному стресі, утворюється кінцевий токсичний продукт – пероксинітрит. Прояви оксидантного стресу зменшуються в результаті дії ендогенних антиоксидантних ензиматичних процесів і специфічних молекул, а також екзогенних антиоксидантів. Антиоксиданти відновлюють ендотеліальну функцію шляхом запобігання взаємодії оксиду азоту з супероксидними аніонами.

У експерименті на щурах показано, що утримання тварин протягом 2 років на дієті з великою кількістю насичених жирів і сахарози призводить до розвитку гіпертензії, в плазмі збільшується вміст прооксидантів, а в тканинах накопичуєть-

ся нітротирозин, який є маркером пероксинітриту з цитотоксичною дією, що утворюється у відповідь на оксидативний стрес. Примітно, що зміни в дієті, які характеризуються низьким вмістом жирів і вуглеводів при збереженні загального калоражу їжі, через 2 місяці приводили до нормалізації АТ і зменшення накопичення нітротирозину в різних тканинах [149].

У щурів виявлені порушення ендотелійзалежної релаксації при утриманні на дієті, що містить багато насичених жирів і рафінованих вуглеводів, а відміна цієї дієти приводила до усунення ендотеліальної дисфункції [150].

Тому, безумовно, необхідні дослідження для оцінки і кращої характеристики різних дієт, направлених на усунення або зменшення оксидативного стресу і проявів ендотеліальної дисфункції. Доведено, що заходи щодо зниження маси тіла ефективні як для пригнічення проявів оксидативного стресу, так і для нормалізації ліпідного профілю. Виявлений взаємозв'язок між вісцеральними або андройдними ознаками ожиріння і стійкою активацією тромбоцитів і маркерами оксидативного стресу, причому останні порушення можуть бути частково усунені шляхом втрати маси тіла [151].

Фізичні вправи значно збільшують активність супероксиду дисмутази паралельно із зниженням випадків інфаркту міокарда [152]. Супероксид дисмутази відіграє значну роль в кардіопротективній дії, обумовленій фізичними навантаженнями.

G. Desideri, C. Ferru виявили у осіб з ожирінням, порівняно з особами без ожиріння, підвищення рівня 8-ізопростану, який вважається в даний час чутливим показником оксидативного стресу. Примітно, що цей показник в досліджуваній групі асоціювався з підвищеним рівнем циркулюючого CD 40L, який є трансмембранним протеїном, знаходиться в неактивному стані, але при стимуляції тромбоцитів активується і експресує на їх поверхні. Зменшення маси тіла або помірної інтенсивності регулярні фізичні навантаження знижують сироватковий рівень ФНП- α і глікозильованого гемоглобіну у здорових жінок [154].

Фізична активність знижує концентрацію СРБ, фібриногену, ІЛ-6, ФНП- α , чинника VIII, кількості лейкоцитів і збільшує рівень протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10, тим самим зменшується системне запалення [155].

Фізичні вправи підсилюють продукцію ендотеліальної NO-синтази і знижують продукцію ФНП- α , рівень ліпідів крові, атеросклерозне ураження судин, і паралельно збільшують рівень каталази в артеріях і активність ендотеліальної NO-синтази [156].

Введення антитіл, які нейтралізували ФНП- α і ІЛ-1 β , підсилювало антипротективну дію фізичних навантажень і також активізувало супероксиддисмутази [157]. Представляє інтерес, що рівень ФНП- α нижчий у вагітних жінок, які займалися фізичними вправами [158]. Більше того, втрата маси тіла, досягнута за допомогою низькокалорійної дієти, веде до значного зниження в крові і підшкірній жировій тканині ІЛ-6 [159]. Ці дані свідчать про те, що фізичні вправи мають протизапальні і антиоксидантні властивості, і отже, нівелюють інсулінорезистентність. У осіб, які займалися фізичними навантаженнями в середньому 2,5 години в тиждень, виявлено підвищену здатність мононуклеарних клітин продукувати протизапальні цитокіни ІЛ-4 і ІЛ-10, збільшення рівня трансформуючого чинника зростання на 36 % і зниження сироваткового С-реактивного білка на 35 % [160].

Деякий дисонанс викликають дослідження M. Perreault et al. За їх даними, першим стимулом при фізичному навантаженні, який може викликати дисбаланс антиоксидантної системи, як це не парадоксально, може бути посилення продукції ФНП- α у першій фазі навантаження. ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 й інтерферон- γ підсилюють синтез індуцибельної NO-синтази, а цілеспрямоване пригнічення її захищає від інсулінорезистентності, обумовленої ожирінням [161].

Отримані суперечливі дані, можливо, залежать від інтенсивності і тривалості фізичного навантаження. Інтенсивне навантаження здатне спочатку викликати активацію прозапальних цитокінів. Систематичні помірні регулярні фізичні

вправи знижують продукцію прозапальних цитокінів. Фізичні навантаження сприятливо впливають на активний пул оксиду азоту. Таким чином, фізичні навантаження попереджають атеросклероз шляхом стимуляції антиоксидантної відповіді, продукції ендотеліальної NO-синтази і пригнічення продукції та вивільнення прозапальних цитокінів.

Важливе значення в патогенезі ожиріння мають генетичні чинники. Існує взаємозв'язок між поліморфізмом певних генів і реакцією на такий середовищний чинник, як фізичне навантаження. Американські учені досліджували вплив поліморфізму гена ADRB2 і гена α_{2B} AP (ADRA2B) на кількість внутрішньом'язового жиру при фізичному навантаженні [162]. У носіїв алеля Glu27 гена ADRB2 була достовірна різниця в кількості внутрішньом'язового жиру після 10 тижнів тренувань. Також у носіїв алеля Glu9 гена ADRA2B маса внутрішньом'язового жиру достовірно зменшувалася, тоді як у осіб без цього алеля вона недостовірно збільшувалася. У носіїв обох алелів спостерігалися ще більші зміни маси внутрішньом'язового жиру ($-3,8 \pm 1,5$ см², $p = 0,018$).

У дослідженні англійських учених показано, що у жінок, носіїв алеля Arg16, вищий ІМТ ($p < 0,01$) і нижчий рівень неестерифікованих жирних кислот натще ($p < 0,01$) [163]. При цьому вплив генотипу Arg16Arg на зниження рівня неестерифікованих жирних кислот модулюється фізичною активністю.

Американські учені вивчали частоти алелів гена ADRB2 у жінок з різною фізичною активністю [164]. Були виділені 3 групи: з низькою ($n = 19$), середньою ($n = 20$) і високою (спортсменки) ($n = 24$) фізичною активністю. У перших двох групах частоти генотипів ADRB2 відповідали розподілу Харді-Вайнберга, а в групі спортсменок практично не було гомозигот Glu27Glu. У жінок з генотипом Glu27Glu ІМТ був вищим через вищу масу жиру. Максимум споживання O_2 був нижчий у носіїв Glu27Glu Glu27 порівняно з носіями Glu27Gln і Gln27Gln. Як показує ряд досліджень, на патогенез ожиріння впливає взаємодія генетичних чинників. У роботі G.E. Moore et al. досліджувався вплив двох поширених поліморфізмів

гена ADRB2 (Gly27Arg і Gln27Gln) на розвиток ожиріння і антропометричні показники в рамках проекту WHO-MONICA (французька популяція) [165].

Встановлено, що характер їжі впливає як на оксидативне пошкодження, так і на антиоксидативні захисні механізми, тим самим пояснюючи деякою мірою, взаємовідношення між дієтою і серцево-судинними захворюваннями, а з цього виходить, що за допомогою певного складу харчових продуктів можна модифікувати оксидативний стрес.

Жителі країн, що проживають в районі Середземного моря, мають низьку смертність, яку частково можна пояснити звичаями харчування в цьому регіоні. Тому як прототип «здорової» дієти була запропонована середземноморська дієта, яка включає високий вміст мононенасичених жирних кислот, клітковини, антиоксидантів, баланс омега-6/омега-3 поліненасичених жирних кислот і низький вміст насичених жирів. Жителі регіонів Південної Європи їдять багато риби, білого м'яса, оливкової олії, фруктів, овочів, бобових культур; мало червоного м'яса і тваринних жирів, вживають помірну кількість червоного вина під час їжі [166]. Контрастом такій дієті служить набір продуктів, які споживають жителі США, Північної і континентальної Європи: червоне м'ясо, тваринні жири, цукор, молочні продукти, мало бобових культур, фруктів, овочів. Така дієта, що отримала назву оксидантна, багата на насичені жири і омега-6-полінасичені жирні кислоти, рафіновані або прості вуглеводи і бідна на антиоксиданти. Ця дієта не тільки сприяє розвитку і прогресу кардіальної патології, але і впливає на когнітивні і цереброваскулярні показники [167], сприяє ранньому розвитку хвороби Альцгеймера [168].

Епідеміологічні дослідження показали, що оксидантна дієта асоціюється з великою частотою серцево-судинних захворювань та інших хронічних хвороб, на відміну від дієти, багатой на фрукти і овочі [169].

Гіполіпідемічний ефект спеціальної дієти підтверджують результати дослідження у Фінляндії (Північна Карелія).

Впродовж 15-річного періоду в харчовому раціоні жителів в 3 рази збільшилася кількість овочів і істотно знизилася споживання жиру, що супроводжувалося істотним зменшенням (на 15 %) концентрації холестерину сироватки крові [170].

Вплив якісного складу їжі на серцево-судинну захворюваність і смертність достатньо різноманітна. На початку 80-х років минулого сторіччя два данських учених J. Dyerberg і H. Bang встановили цікавий факт – у жителів Гренландії зафіксований дуже низький рівень серцево-судинних захворювань, таких, як атеросклероз, ІХС, АГ. Надалі при проведенні епідеміологічних досліджень населення прибережних районів морських країн (Нідерланди, Японія та інші) виявлена аналогічна тенденція. Пояснення цього факту полягає в тому, що жителі цих районів споживають багато морських продуктів, які є джерелом поліненасичених жирних кислот. Поліненасичені жирні кислоти містяться в деяких оліях (лляна), в сирих горіхах, насінні соняшника. Механізм дії цих кислот пов'язаний з їх впливом на стан системи ейкозаноїдів. Під час надходження з їжею і всмоктування ейкопентаснова і докозагексаєнова кислоти вступають у конкурентні відносини з арахідоновою кислотою на циклооксигеназно-ліпооксигеназному рівні. В результаті цих процесів зменшується рівень тромбоксану, збільшується рівень простацикліну, знижується агрегація тромбоцитів. Поліненасичені жирні кислоти мають також гіполіпідемічний ефект.

Результати багатоцентрових досліджень показали, що можна уповільнити прогрес атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, якщо разом з гіпохолестеринемічною дієтою в раціон включити поліненасичені жирні кислоти (морепродукти). Ліонське дієтичне дослідження (Lion Diet Heart Study) показало, що використання середземноморської дієти попереджає виникнення повторного загострення ІХС після першого інфаркту міокарда. Аналогічні висновки про сприятливий клінічний ефект продуктів, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти, на перебіг коронарного атеросклерозу, отримані в дослідженні Effects of Dietary W-3-

Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis. У 1999 році опубліковані результати багатоцентрового дослідження GISSI (Prevention Coordinating Centre), які утвердили перспективність терапевтичного застосування поліненасичених жирних кислот в кардіології.

Важливість такого чинника, як якісний склад харчових продуктів, які споживає людина, на розвиток або попередження хронічних захворювань, знайшла своє відображення в повідомленні експертів ВООЗ (2003). Експертами ВООЗ проведений аналіз впливу дієти, харчування на попередження хронічних захворювань. Встановлено, що комбінований ефект насичених жирних кислот, які поступають з їжею, на ліпіди крові посилюється при недостатньому споживанні омега-3 поліненасичених жирних кислот, що діє на синтез простаноїдів, функції клітин і формування тромботичних станів [171].

Останніми роками на сторінках наукової та науково-популярної літератури періодично з'являються публікації рекомендаційного характеру, які описують захисні властивості вина в запобіганні атеросклерозу.

Ідея про захисні властивості вина вперше була представлена в публікації A.S. St Legel et al., які виявив зворотну залежність між смертністю від коронарної хвороби серця і схильністю до вживання до алкоголю [172]. Інтерес до цього питання був відроджений після отримання групою авторів даних про специфічні ефекти вина [173]. Було показано, що червоне вино в розведенні 1:1000, що містить 10 ммоль/л загального фенолу, пригнічує окислення ЛПНЩ більшою мірою, ніж α -токоферол, добре відомий антиоксидант.

У 1994 році S. Renauld і J.C. Ruf опублікували статтю в журналі *Circulation* під назвою «Французький парадокс: овочі або вино» [174]. У статті представлені дані про те, що вино, багате джерело антиоксидантів, асоціюється з низьким ризиком серцево-судинних захворювань, незважаючи на вживання їжі з високим вмістом жирів представниками популяції Франції. Дійсно, існують експериментальні роботи, які наво-

дять достатньо переконливі дані про коригуючий вплив середземноморської дієти з додаванням вина на про- і антиоксиданту системи організму.

У дослідженні F. Leighton et al. проведений порівняльний аналіз впливу різних дієт на антиоксидантну систему організму [175]. Добровольці отримували оксидантну дієту впродовж трьох місяців, під час другого місяця вони додатково приймали протягом дня 240 мл вина Cabernet Sauvignon. Маркером антиоксидантного статусу стало визначення загальної антиоксидантної реактивності (ЗАР). Встановлено, що середземноморська дієта сприяла підвищенню ЗАР на 28 % на 30-й день. Після додавання до дієти вина спостерігалось статистично достовірне підвищення цього показника на 30 %. Що стосується оксидантної дієти, то не було виявлено відмінності між показником до дослідження і через місяць, проте після додавання вина рівень ЗАР збільшився на 23 %. Отже, середземноморська дієта підвищує загальний антиоксидантний захист організму.

З метою оцінки ефектів дієт, що вивчаються, на прояви системного оксидативного стресу у осіб обох груп вивчали в лейкоцитах периферичної крові 8-ОН-дизоксигуанозин (8-ОНαG). Встановлено, що рівень 8-ОНαG у групі осіб, які вживали середземноморську дієту був нижчим, ніж в іншій групі до 30 дня ($p < 0,05$), що підтверджує той факт, що середземноморська дієта здатна знижувати оксидативне ураження ДНК. В протилежність цим даним, оксидантна дієта, бідна на вміст овочів і фруктів і багата на жири, викликає оксидативний стрес. В період експерименту з додаванням вина істотне зниження оксидативного ураження ДНК спостерігалось в обох групах, причому в другій групі вживання вина супроводжувалось швидким зниженням 8-ОНαG до рівня, навіть нижчого, ніж в початковому стані. Таким чином, помірне споживання вина приводить до попередження тих негативних впливів на ендотеліальну функцію, які можливі при вживанні їжі, багатой на жири. Частково це можна пояснити даними, отриманими F. Natella et al., які свідчать про те, що додавання

до їжі червоного вина, що містить проантоціанідин, речовину, яка міститься в зернах винограду, значно знижує постпрандіальну пероксидацію ліпідів і оксидантний стрес у людей [176].

Грунтовний огляд, присвячений гіпотезі щодо кардіопротекторних властивостей червоного вина, опублікований в журналі *European Heart Journal* в 2007 році [177]. Автори провели аналіз публікацій за останні роки, в яких представлені епідеміологічні серії досліджень Framingham Study, British Doctors Study, Cancer Prevention, Nurses Health Study, Physicians' Health Study. Мета-аналіз 34 досліджень, які включали більше 1 млн осіб, з аналізом 100000 смертей показав чітку J-подібну залежність між зниженням загальної смертності і вживанням 2-4 денних доз алкоголю чоловіками і 1-2 дози жінками порівняно з абстиненцією або вищими дозами. J-подібну криву смертності частково можна пояснити зменшенням смертності від інфаркту міокарда [178, 179], частково – від серцевої недостатності [180], але не зниженням випадків АГ [181].

При розгляді впливу червоного вина на серцево-судинну систему виникли чіткі переконання, що кардіопротекторний ефект чинить не сам алкоголь, а інгредієнти, що містяться в вині, оскільки отримані результати дослідження короткочасної дії безалкогольного червоного вина на параметри серцево-судинної системи. У пацієнтів з коронарною хворобою серця вживання 250 мл безалкогольного червоного вина знижувало опір артерій і покращувало індекси вазодилатації [182]. Аналогічна доза безалкогольного червоного вина зменшувала побічну дію куріння на стінку артерій і знижувала підйом систолічного артеріального тиску у відповідь на куріння [183].

З метою пошуку активної протективної молекули червоного вина була проведена серія експериментів, суть яких полягала в дії на патогенетичні ланки атеросклерозу поліфенольними екстрактами, виділеними з червоного вина. Встановлено, що екстракт вина Cabernet Sauvignon пригнічує

синтез і вивільнення ендотеліну-1 ендотеліальними клітинами аорти великої рогатої худоби [184].

У експерименті на щурах при дії поліфенольним екстрактом червоного вина виявлений захисний ефект проти АГ, що індукується ангіотензином II, при цьому механізм дії полягав в пригніченні ендотеліальної дисфункції і посиленні утворення оксиду азоту [185]. Активним компонентом поліфенольного екстракту червоного вина, а також оболонки зерен винограду, в даний час визнаний резвератрол. Отримані переконливі дані кардіопротективних ефектів резвератролу, які полягають в антиоксидантній, метаболічній, проліферативній дії.

Цілком зрозуміло, що наведені дані не є директивним положенням, що вимагає його впровадження в повсякденну практику ведення пацієнта з ожирінням в Україні. Перш за все, навряд чи вино марки Cabernet Sauvignon доступно щодня рядовому українцеві. Ми не знаємо впливу вин інших марок. Окрім цього, існує небезпека розвитку залежності і доволіного збільшення деякими пацієнтами споживаних доз не тільки вина, але й інших алкогольних напоїв.

Таким чином, інтенсивне зниження маси тіла у осіб з ожирінням може поліпшити або попередити багато чинників ризику серцево-судинних захворювань, обумовлених цією патологією. Лікарям необхідно знати клінічні ефекти втрати маси тіла і пропонувати хворим з ожирінням відповідну стратегію. Проте необхідно пам'ятати про деякі ризики зниження маси тіла. Втрата ваги за допомогою різних методик, наприклад, голодування, низькопротеїнової дієти, дієти з низьким вмістом калорій і навіть за допомогою хірургічних втручань асоціюється з подовженням Q-T інтервалу. Можливий парадоксальний ефект інтенсивної дієти з низьким вмістом калорій – компенсаторно збільшується вміст в плазмі греліну і апетит підвищується. У осіб з серцевою недостатністю втрату маси тіла можна розглядати як чинник ризику, оскільки можливе подальше зниження ваги не тільки за рахунок жиру, але й інших тканин, включно м'яз серця.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease: report of a joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series number 916, Geneva. – WHO. – 2003.
2. Анохина Г.А. Рациональное питание // *Medicus Amicus*. – 2006. – № 6. – С. 21-25.
3. Старостина Е.А. Принципы рационального питания в терапии ожирения // *Кардиология*. – 2001. – № 2 (ч. 1). – С. 94-99.
4. Старостина Е.А. Принципы рационального питания в терапии ожирения // *Кардиология*. – 2001. – № 8 (ч. 11). – С. 87-92.
5. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // *Сучасна гастроентерологія*. – 2002. – № 4 (10). – С. 4-12.
6. Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Березняков І.Г., Богун Л.В. Ожиріння: сучасні підходи до лікування. Методичні рекомендації. – 2006. – 21 с.
7. *Лечебное питание* / Под ред. И.К. Латогуза. – Харьков: «Торсин»; Ростов-на-Дону: изд-во «Феникс», 2002. – 544 с.
8. Boutelle K.N., Kirschenbaum D.S. Further support for consistent self-monitoring as a vital component of successful weight control // *Obes. Res.* – 1998. – № 6 (3). – P. 219-224.
9. Вознесенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления // *Проблемы эндокринологии*. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 51-54.
10. Thomson P.D., Bucher D., Pina I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 3109-3116.
11. Aneja A. El-Atat F. McFlane S.T. et al. Hypertension and Obesity // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004 – № 59 – P. 169-205.
12. Andersen R.F., Wadden T.A., Bartlett S.J. et al. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281. – P. 335-340.
13. Saris W.H. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1995. – № 19. – Suppl. 4. – P. 113-116.
14. Saris W.H. Fit, fat and fat free: the metabolic aspects of weight control // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – № 22. – Suppl. 2. – P. 15-21.

15. Garrow J.S., Summerbell C.D. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1995 – № 49 (1). – P. 1-10.
16. Wells J.C. Is obesity really due to high energy intake or low energy expenditure? // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disords.* – 1998. – № 22 (11). – P. 1139-1140.
17. Bjorntorp P. Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disords.* – 1995. – № 19. – Suppl. 4. – P. 1-4.
18. Ballor D.L., Poehlman E.T. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1994. – № 18. – P. 35-40.
19. Yamanouchi K., Shinozaki T., Chikada K., Nishikawa T., Ito K. et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity // *Diabetes Care.* – 1995. – № 18 (6). – P. 775-778.
20. Ward K.D., Sparrow D., Landsberg L. et al. The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure // *Clin. Res.* – 1993. – Vol. 41. – P. 168.
21. Fox A.A., Thompson J.L., Butterfield G.E. et al. Effect of diet and exercise on common cardiovascular disease risk factors in moderately obese older women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1996. – № 63 (2). – P. 225-233.
22. Katzell L.I., Bleecker E.R., Colman E.G. et al. Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial // *JAMA.* – 1995. – № 27. – Vol. 274 (24). – P. 1915-1921.
23. Landsberg L. Weight reduction and obesity // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1999. – Vol. 21. – P. 763-768.
24. Rossner S. Factors determining the long-term outcome of obesity treatment / In: Bjorntorp P., Brohoff B.N. (eds) *Obesity*. J.B. Lippincott Co. – New York. – 1992. – P. 712-719.
25. Hauner H. Current pharmacological approaches to the treatment of obesity // *Int. J. Obesity.* – 2001. – Vol. 25. – P. 102-106.
26. Silverstone T. Appetite suppressant / *Drugs.* – 1992. – Vol. 43. – № 6. – P. 820-836.
27. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Изолипан (дексфенфлюрамин) и его место в лечении ожирения // *Проблемы эндокринологии.* – 1996. – Т. 42, № 3. – С. 38-39.
28. Guy-Grand B. The clinical uses of dexfenfluramine in the management of obesity // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1991. – Vol. 2, № 2. – P. 115-128.

29. Wong J., Reddy S.S., Klein A.L. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective // *Cleve Clin. J. Med.* – 1998. – № 65 (1). – P. 35-41.
30. Ryan D.H., Bray G.A., Helmcke F. et al. Serial echocardiographic and clinical evaluation of valvular regurgitation before, and after treatment with fenfluramine or dexfenfluramine and mazindol or phentermine // *Obes. Res.* – 1999. – № 7. – P. 313-322.
31. Weissman N.J., Tighe J.F. Jr, Gottdiener J.S., Gwynne J.T. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – № 34 (7). – P. 2088-2095.
32. Hansen D.L., Tourbo S., Stock M.J. et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction // *Int. J. Obes.* – 1999. – № 23. – P. 1016-1024.
33. Weiser M., Frishman W.H., Michaelson M.D., Abdeen M.A. The pharmacological approach to the management of obesity // *J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – № 37. – P. 453-473.
34. Бутрова С.А. Сибутрамин (меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России // *Клин. фармакол. и тер.* – 2001. – № 10(2). – С. 70-75.
35. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine // *The American Journal of Medicine. Fcb.* – 1999. – Vol. 106. – P. 179-184.
36. Bray G.A., Blackburn G.L., Ferguson J.M. et al. Sibutramine produce dose-related weight loss // *Obesity Research.* – 1999. – Vol. 7, № 2. – P. 189-198.
37. Stoak M.J. Sibutramine: A review of the pharmacology of a novel antiobesity agent // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis.* – 1997. – № 21. – P. 25-29.
38. Ryan D.N., Kaiser P., Bray G.A. Sibutramine: A novel agent for obesity treatment // *Obes. Res.* – 1995. – № 3. – P. 553-559.
39. Finer N. and STORM study group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance – efficacy during the 6-month run-in-phase // *International J. Obesity Suppl.* – 1998. – Vol. 22, № 3. – P. 272.
40. Hansen D., Asrup A., Tourbo S. et al. Predictors of weight loss and maintenance during 2 year of treatment by sibutramin in obesity: results from the European multi-centre STORM trial // *Int. J. Obes.* – 2001. – № 25. – P.496-501.
41. Woollorton H. Obesity drug sibutramine (meridia): hypertension and cardiac arhythmias. // *Can. Med. Assoc. J.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1307-1308.
42. Hazenberg B.P., Johnson S.G., Kelly F. Sibutramine in the treatment of obese subjects with hypertension // *International J. Obesity Suppl.* – 1996. – № 4. – Vol. 20. – P. 156.

43. McMahon F.G., Fujoko K., Singh B.M. et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patient with hypertension: a 1 year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2185-2191.
44. Jan L.L., Daviglius M., Kiang L. et al. Modify Body Mass Index and Hospitalization and Mortality in Older Age // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 190-198.
45. Sjoström L., Rissanen A., Andersen T., Boldrin M., Koppeschaar H.P. et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 162-172.
46. Hill J.O., Hauptman J., Anderson J.W., Fujioka K., O'Neil P.M., Smith D.K. et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1 year study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – № 69. – P. 1108-1116.
47. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 235-242.
48. Karhunen L., Franssila-Kallunki A., Rissanen P. et al. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – № 24. – P. 1567-1572.
49. Hauptman J., Lucas C., Boldrin M.N. et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care setting // *Arch. Fam. Med.* – 2000. – № 9. – P. 160-167.
50. Krempf M., Louvet J.P., Allanic H. et al. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – № 27. – P. 591-597.
51. Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study // *Diabetes Care.* – 1998. – № 21. – P. 1288-1294.
52. Zavoral J.H. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients // *J. Hypertens.* – 1998. – № 16. – P. 2013-2017.
53. Bakris G., Calhoun D., Egan B. et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension // *J. Hypertens.* – 2002. – № 20. – P. 2257-2267.
54. Micic D., Ivkovic-Lazar R., Dragojevic R. et al. Orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor, in therapy of obesity with concomitant hyperlipidemia // *Med. Pregl.* – 1999. – № 52. – P. 323-333.
55. Vidren H.M., Agren J.J., Valve R.S. et al. The effect of orlistat on the fatty acid composition of serum lipid fractions in obese subject // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1999. – № 66. – P. 315-322.

56. Muls E., Kolanowski J., Scheen A., Van Gaal L. The effect of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – № 25. – P. 1713-1721.

57. Lucas C.P., Boldrin M.N., Reaven G.M. Effect of orlistat added to diet (30 % of calories from fat) on plasma lipids, glucose, and insulin in obese patients with hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 961-964.

58. Shi Yi F., Zhu Jun R. Effect of orlistat on weight loss and glycemic control in overweight Chinese patients with type 2 diabetes (Abstract) // *Diabetes.* – 2001. – 50. – P. 101-102.

59. Hanefeld M., Sashse G. The effect of orlistat on body weight and glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes a randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002. – № 4. – P. 415-423.

60. Kelley D.E., Bray G.A., Pi-Sunyer F.X. et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial // *Diabetes Care.* – 2002. – № 25. – P. 1033-1041.

61. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 155-161.

62. Reaven G., Segal K., Hauptman J., Boldrin M.N., Lucas C. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – № 87. – P. 827-831.

63. Rossner S., Sjostrom L., Noack R., Meinders A.E., Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group // *Obes. Res.* – 2000. – № 8. – P. 49-61.

64. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study // *J. Intern. Med.* – 2000. – № 248. – P. 245-254.

65. Broom I., Wilding J., Stott P., Myers N. Randomized trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients. UK Multimorbidity Study // *Int. J. Clin. Pract.* – 2002. – № 56. – P. 494-499.

66. Miles J.M., Leiter L., Hollander P., Anderson J.W., Doyle M. et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin // *Diabetes Care.* – 2002. – № 25. – P. 1123-1128.

67. Garvey W.T. Glucose transport and NIDDM // *Diabetes Care*. – 1992. – № 15. – P. 396-415.
68. Fisher Y., Thovas J., Rosen P. Action of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT-1 and GLUT-2 in heart muscle cells from healthy and diabetic rats // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136. – P. 412-420.
69. Fantus I.G., Brosscau R. Mechanism of action metformin insulin receptor and postreceptors effects in vitro and in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – № 63. – P. 898-905.
70. Rains S.Y., Wilson Y.A., Richmond W. The reduction of low density lipoprotein-cholesterol by metformin is maintained with long-term therapy // *J. Ros. Soc. Med.* – 1989. – № 82. – P. 93-94.
71. Wu M., Johnston P., Sheu W.H. Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with NIDDM // *Diabetes Care*. – 1990. – № 13. – P. 1-8.
72. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.T. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327. – P. 951-962.
73. Coli P., Pea E., Lacorte M., Passaglia C., Carrai M. Valutazione (a breve termine) del comportamento degli indici antropometrici e dei parametric biumorali obesi trattati con acarbosio // *Minerva Med.* – 1996. – № 87 (4). – P. 161-170.
74. Ikeda H., Odaka H. AO-128, alpha-glucosidase inhibitor: antiobesity and antidiabetic actions in genetically obese-diabetic rats, Wistar fatty // *Obes. Res.* – 1995. – № 3. – Suppl. 4. – P. 617S-621S.
75. Chen M. Observation of curative effect of lipid lowering and fat restraining tablets on complicated obesity // *J. Tradit. Chin. Med.* – 1995. – № 15 (4). – p. 252-255.
76. Weigle K. Pharmacological Therapy of Obesity: Past, Present and Future // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2462-2469.
77. Gadde K.M., Francisky D.M., Wagner H.R. et al. Zonisamide for weight loss in obese adults // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 1820-1825.
78. Ettinger M.P., Littlejohn T.W., Schwartz S.L. et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 1829-1832.
79. Di Marzo V., Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance // *Nat Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. P. 585-589.
80. Hanus L., Abu-Lafi S., Fride E. et al. 2-Arachidonyl glycerol ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 3662-3665.
81. Cefalu N., Cannon Christopher P. Atlas of cardiometabolic risk // *Informa Healthcare*. – 2007. – P. 63.

82. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A. et al. 2-Arachidovil glycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 215. – P. 89-97.
83. Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I. et al. International Union Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol. 54. – P. 161-202.
84. Cota D., Marsicano G., Tschop M. et al. The endogenous Cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 423-431.
85. Di Marzo V., Bifulco M., Petrocellis I. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2004. – Suppl. 3. – P. 771-784.
86. Meijboom L.J. The endocannabinoid system: a new therapeutic target for multi-risk factor management // *Neth. Heart J.* – 2004. – № 12. – Suppl. 2. – P. 29-30.
87. Pagotto U., Pacquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonizing cannabinoid type 1 receptors // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1363-1364.
88. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen L.J. et al. Effect of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1389-1397.
89. Despres J.P., Lemieux I., Almeras N. Contribution of CB₁ Blockade to the management of high-risk abdominal obesity. Part II: The Endocannabinoids and Regulation of Energy Balance: The Endocannabinoid System: a Target for Anti-Obesity Drugs // *Int. J. Obes.* – 2006. – № 30. – P. S44-S52.
90. Despres J.P., Golay A., Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2121-2136.
91. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptor // *Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 74. – P. 129-180.
92. Padwal R., Lisk DCW L. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Issul 1.
93. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al. Effect of Rimonabant or Progression of Atherosclerosis in Patients With Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease: The STRADIVARIUS Randomized Controlled Trial // *JAMA.* – 2008. – Vol. 199 (13). – P. 1547-1560.
94. Nabro K., Agren G., Jonsson E. et al. Pharmaceutical costs in obese individuals: comparison with a randomly selected population sample

and long-term changes after conventional and surgical treatment: the SOS intervention study // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162 (18). – P. 2061-2069.

95. Laimer M., Ebenbichler C.F., Kaser S. et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention // *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – № 26 (5). – P. 659-662.

96. Torgenson J.E., Sjostrom I. The Swedish Obese Subjects (SOS) study – rationale and results // *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – № 25. – P. 32-34.

97. Trials of Hypertension Prevention-1 (TOHP-1) // *Ann. Epidemiol.* – 1995. – № 5. – P. 85-107.

98. Grimm R.H., Grandits G.A., Cutler J.A. et al. Relationship of quality of life measure to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 638-648.

99. Staessen J., Fagard R., Lijnen P. et al. Body weight, sodium intake and blood pressure // *J. Hypertens.* – 1989. – № 7 (Suppl. 1). – P. 19-23.

100. Schotte D.E., Stunkard A.J. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 1701-1704.

101. Nater J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 878-884.

102. Iton K., Imai K., Masuda T. et al. Weight loss in obese subjects reduced blood pressure and the norepinephrine excretion in only the hypertensive group // *J. of Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. S152.

103. Sanjuliani A.F., Torres MRST., Barroso A.G. Effects of 10 % weight loss blood pressure (BP) and metabolic profile in obese adults // *J. of Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. S349.

104. Sjostrom C.D., Peltomen M., Wedel M. et al. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 36. – P. 20-25.

105. Aucott L., Poobelan A., Smith C.S. et al. Effects of weight loss in overweight / Obese individuals and long-term Hypertension outcomes (A Systematic Review) // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1035-1041.

106. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease: report of a joint WHO (FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series number 916). – Geneva: WHO. – 2003.

107. Moore L.L. et al. Weight loss in Overweight Adults and the long-term Risk of Hypertension the Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1298-1303.

108. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 72-74.
109. Masuo K., Mikami H., Ogihara T. et al. Weight reduction and pharmacological treatment in obese hypertensive // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – № 14. – P. 530-538.
110. Buckman L., Freyschuss U., Hallberg D. Reversibility of cardiovascular changes in extreme obesity: effects of weight reduction through jejunoileostomy // *Acta Med. Scand.* – 1979. – Vol. 205. – P. 367-373.
111. Estes E.H., Sieker H.O., McIntosh H.D. et al. Reversible cardiopulmonary syndrome with extreme obesity // *Circulation.* – 1957. – № 41. – P. 179-187.
112. Alpert M.A., Terry B.E., Lambert C.R. et al. Cardiac morphology and ventricular function in morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 836-740.
113. Gregg E.W., Gersoff R.B., Thompson T.J. et al. Intentional weight loss and death in overweight and obese US adults 35 years of age and older // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – P. 383-389.
114. Bray G.A., Greenway F.L. The endocrine Society Current and Potential Drugs for treatment of Obesity // *Endocrine Reviews.* – 1999. – Vol. 20 (Suppl. 6). – P. 806-875.
115. Sjostrom C.D., Lissner L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS international study. Swedish Obese Subjects // *Obes. Res.* – 1997. – № 5. – P. 519-530.
116. Avenell A., Broom J., Brown T.J. et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatment for obesity and implication for health improvements // *Health Technol. Assess.* – 2004. – № 8. – P. 1-182.
117. Mingrone D.A., Rosa G., Greco A.V. et al. Intramyocytic lipid accumulation and SREBP-1c expression and related to insulin resistance and cardiovascular risk in morbid obesity // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 170. – № 1. – P. 155-162.
118. Oguma J., Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis // *Am. J. Prev. Med.* – 2004. – Vol. 26. – P. 407-418.
119. Manson J.E., Greenland P., La Croix A.Z. et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 716-725.
120. Tanasescu M., Leitzmann M.F., Rimm E.B. et al. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 1994-2000.

121. Lee I.M., Sesso H.D., Paffenbarger RSJr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 981-986.
122. Hu F.B., Willett W.C., Li T. et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2694-2703.
123. Barengo N.C., Hu G., Lakka T.A. et al. Low physical activity in predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 2204-2211.
124. Paffenbarger RSJr., Hyde R.T., Wing A.L. et al. The association of changes in physical-activity level and other life-style characteristics with mortality among men // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 538-545.
125. Hu G., Tionilehto J., Borodulin K. Et al. The joint associations of occupational, commuting and leisure-time physical activity and the Framingham risk score on the 10-year risk of coronary heart disease // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – N 4. – P. 492-498.
126. French S.A., Folsom A.R., Jeffery R.W. et al. Prospective study of intentionality of weight loss and mortality in older women: the Iowa Women's Health Study // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149. – P. 509-514.
127. Bodkin N.L., Ortmeyer H.K., Hansen .C. Long-term dietary restriction in older-aged rhesus monkeys: effects on insulin resistance // *J. Gerontol. Biol. Sci.* – 1995. – Vol. 50. – P. B142-B147.
128. Tjonna A.E., Haram P.M., Lee S.J. et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus continuous moderate exercise in patients with the metabolic syndrome: from rat to man // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115 (24). – P. 3086-3094.
129. Sjostrom C.D., Lissner L., Wedel H. et al. Reduction in incidence of diabetes hypertension and lipid disturbance after intentional weight loss induced by geriatric surgery: the SOS Intervention Study // *Obes. Res.* – 1999. – № 7. – P. 477-484.
130. Chan J.M., Rimm E.B., Golditz G.A. et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 17. – P. 961-969.
131. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Eng. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1343-1350.
132. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Eng. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393-403.

133. Lee I.M., Blair S.N., Allison D.B. et al. Epidemiological data on the relationships of caloric intake, energy balance and weight gain over the life span with longevity and morbidity // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 56 (spec. N 1). – P. 7-19
134. Knowler W.C., Barret-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Eng. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393-403.
135. Willanson D.F., Parnuk E., Thues M. et al. Modest intentional weight loss increases life expectancy in overweight women // *Am. J. Epidemiol.* – 1995. – Vol. 141. – P. 1128-1141.
136. Lean M.E., Powrie J.K., Anderson A.S. et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes // *Diabetes Med.* – 1990. – № 7. – P. 228-233.
137. Jang W.S., Lee W.J., Funahashi T. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 3815-3819.
138. Folsom A.R., Qamhieh H.T., Wing R.R. et al. Impact of weight loss on plasminogen activator (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults // *Arterioscler. Tromb.* – 1993. – № 13. – P. 162-169.
139. Appel L.J., Moore T.G., Obarzanek R. et al. A clinical trial of effects of dietary patterns on blood pressure // *N. Eng. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1117-1124.
140. Reid C.M., Durt A.M., Dewar E.M. et al. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects // *J. Hypertens.* – 1994. – № 12. – P. 291-301.
141. Halsam D.W., James W.P. Obesity (seminar) // *Lancet.* – 2005. – № 366. – P. 197-209.
142. Benjamin E.J., Levy D. Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 317. – P. 168-175.
143. Nakano V., Oshima T., Sasaki S. et al. Caloric restriction reduced blood pressure in obese hypertensive by improvement of autonomic nerve activity and insulin sensitivity // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38 (Suppl. 1). – P. 369-374.
144. Harp J.B., Henry S.A., Di Girolamo M. Dietary weight loss decreases serum angiotensin-converting activity in obese adults // *Obes. Res.* – 2002. – № 10. – P. 985-990.
145. Sasson Z., Rasooly V., Bhesania T. et al. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1431-1436.

146. Itoh K., Imai K., Masuda T. et al. Association between blood pressure and insulin resistance in obese female during weight rebound phenomena // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol. 24. – P. 481-487.
147. Emdin M., Gastaldelli A., Muscelli E. et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 513-519.
148. Himeno E., Nishino K., Nakashima J. et al. Weight reduction regresses left ventricular mass regardless of blood pressure level in obese subjects // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 313-319.
149. Roberts C.K., Vaziri N.D., Barnard R.J. Effects of diet and exercise intervention on blood pressure insulin. Oxidative stress, and nitric oxide availability // *Circulation.* – 2002 – Vol. 106, № 20. – P. 2530-2532.
150. Reil T.D., Barnard R.J., Kashyap V.S. et al. Diet-induced changes in endothelial dependent relaxation of the rat aorta // *J. Surg. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 96-100.
151. Davi G., Guagnano M.T., Ciabattini G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidative stress // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2008-2014.
152. Jamashita N., Hoshida S., Otsu K. et al. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 189. – P. 1699-1706.
153. Desideri G., Ferry C. Effect of obesity and weight loss on soluble CD 40L levels // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 1781-1782.
154. Tsukui S., Kanda T., Nara M. et al. Moderate-intensity regular exercise decreases tumor necrosis factor- α and HbA_{1c} levels in healthy women // *Int. J. Obesity.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1207-1211.
155. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition // *Nutrition.* – 2001. – Vol. 17. – P. 953-956.
156. Meilhac O., Ramachandran S., Chaing K. et al. Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice // *Arterioscler. Throm. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1681-1688.
157. Das U.N. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction // *Mol. Cell Biochem.* – 2000. – Vol. 215. – P. 145-152.
158. Clapp J.F., Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentration of the metabolic markers of tumor necrosis factor- α and leptin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – P. 300-306.
159. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3338-3342.

160. Smith J.K., Dykes R., Douglas J.I. et al. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of ischemic heart disease // *J. Am. Med. Ass.* – 1999. – Vol. 281. – P. 1722-1727.
161. Perreault M., Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1138-1143.
162. Yao L., Delmonico M.J., Roth S.M. et al. Adrenergic receptor genotype influence on midhigh intermuscular fat reponse to strength training in middle-aged and older adults // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 62. – P. 658-663.
163. Meirhaeghe A., Luan J., Selberg-Franks P. et al. The effect of the Gly16Arg polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 880-883.
164. Meirhaeghe A., Helbecque N., Cottel D., Amouyel P. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoreceptor gene on obesity in a French population // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24. – P. 382-387.
165. Moore G.E., Shuldiner A.R., Zmuda J.M. et al. Obesity gene variant and elite endurance performance // *Metabolism.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1391-1392.
166. Simopoulos A. The Mediterranean diets: what is so special about diet of Greece? The scientific evidence // *J. Nutr.* – 2001. – Vol. 131. – P. 3065S-3073S.
167. De Wilde M., Farkas E., Gerrits M. et al. The effect of n-3 polyunsaturated fat acid-rich diets on cognitive and cerebrovascular parameters in chronic cerebral hypertension // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 166. – P. 947.
168. Berrino F. Western diet and Alzheimer's disease // *Epidemiol. Prev.* – 2002. – Vol. 26. – P. 107-115.
169. Rimm E.B., Ascherio A., Giovannucci E. et al. Vegetable, Fruit and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275. – P. 447-451.
170. Pietinen P., Lahti-Koski I., Vartiainen E., Paska P. Nutrition and cardiovascular disease in Finland since the early 1970s: a success story // *J. Nutr. Health Aging.* – 2001. – № 5. – P. 150-154.
171. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO Expert Consultation // WHO Technical Report Series number 916. – Geneva. – WHO. – 2003.
172. St Legel A.S., Cochrane A.L., Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine // *Lancet.* – 1979. – №1. – P. 1017-1020.

173. Frankel E.N., Kanner J., German J.B. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 454-457.
174. Renaud S., Ruf J.C. The French paradox: vegetables or wine // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 3118-3119.
175. Leighton F., Guevas A., Guasch V. et al. Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage and endothelial function, in a diet and wine intervention study in humans // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1999. – Vol. 25. – P. 133-141.
176. Natella F., Belevi F., Gentili V. et al. Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in human // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – Vol. 50. – P. 7720-7725.
177. Opil L.H., Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – N 14. – P. 1683-1693.
178. Fick's C.S., Stamfer M.J., Colditz G.A. et al. Alcohol consumption and mortality among women // *N. Eng. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1245-1250.
179. Mukamal K.J., Chiuve S.E., Rimm E.B. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy life styles // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2145-2150.
180. Bryson C.L., Mukamal K.J., Mittelman M.A. et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 305-311.
181. Beilin L.J., Puddey I.B. Alcohol and hypertension: an update // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1035-1038.
182. Karatzi K.M., Papamichael C.M., Karatzis E.N. et al. Red wine actually induces favorable effects on wave reflections and central pressures in coronary artery disease patients // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – № 18. – P. 1161-1167.
183. Papamichael C.M., Karatzi K.M., Karatzis E.N. et al. Combined acute effects of red wine consumption and cigarette smoking on haemodynamics of young smokers // *J. Hypertens.* – 2006. – N 24. – P. 1287-1292.
184. Corder R., Douthwaite J.A., Lees D.M. et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 863-864.
185. Sarr M., Chataigneau M., Martins S. et al. Red wine polyphenols prevent angiotensin-II induced hypertension and endothelial dysfunction in rats: role of NADPH oxidase // *Cardiovas. Res.* – 2006. – Vol. 71. – P. 794-802.

РОЗДІЛ 7

КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Артеріальна гіпертензія і ожиріння – це стани, які істотно впливають на серцево-судинний ризик. Епідеміологічні дослідження демонструють тісний зв'язок між показниками ІМТ і рівнем артеріального тиску, отже, є всі підстави стверджувати, що ожиріння спричиняє розвиток АГ. Цілком логічно, що всі керівництва із АГ рекомендують зменшення маси тіла як перший крок у веденні хворих із підвищеним артеріальним тиском і ожирінням. Зменшення маси тіла може бути досягнуто модифікацією стилю життя, дієтою із низьким вмістом калорій, адекватною фізичною активністю. Проте віддалений довготривалий антигіпертензивний ефект програми із зниження маси тіла достатньо скромний і таким пацієнтам призначають фармакотерапію. Враховуючи вираженість АГ і метаболічних порушень, а також темпи зниження артеріального тиску при зменшенні маси тіла, дослідники і практичні лікарі прийшли до висновку, що основним методом лікування АГ з ожирінням є медикаментозна терапія.

Періодично оновлювані рекомендації із ведення хворих з АГ пропонують специфічні рекомендації для лікування хворих із супутньою патологією, включаючи ЦД, ІХС, ниркову дисфункцію. Дивно, що ці керівництва не регламентують певні правила для ведення хворих з ожирінням, обмежуючись загальними рекомендаціями у вигляді єдиного параграфу із нефармакологічного зниження маси тіла в доповіді Об'єднаного національного комітету з попередження, виявлення і лікування високого АТ, опублікованого в 1997 році [1].

У рекомендаціях ВООЗ і Міжнародного товариства із артеріальної гіпертензії 1999 року ожиріння розглядають як

чинник, який погіршує прогноз, проте ніяких специфічних рекомендацій із фармакологічної тактики щодо цих хворих не зроблено.

При виборі антигіпертензивного препарату у хворих з ожирінням виникають певні труднощі, оскільки багато, зокрема останні рекомендації із ведення хворих з АГ, не в змозі дати спеціального розпорядження для цієї категорії хворих, що цілком відомо, оскільки відсутні епідеміологічні дані про ефективність різних груп препаратів відносно зниження смертності в популяції гіпертензивних пацієнтів з ожирінням. Відсутність рекомендацій для цієї категорії хворих можна пояснити тим, що до цих пір не проведено проспективних досліджень, котрі фокусують частоту “кінцевих точок серцево-судинної патології у гіпертензивних пацієнтів з ожирінням, залежно від варіантів лікування”. На жаль, навіть проведений ретроспективний аналіз результатів у осіб з ожирінням у вже виконаних дослідженнях утруднений, тому що хворих з високим ступенем ожиріння, як правило, виключають з дослідження.

Стратегія ведення хворих на АГ з ожирінням не підкріплена результатами великих рандомізованих контрольованих трайлів, і тому лікування цих хворих представлено швидше емпіричним, оскільки є мало даних, заснованих на принципах доказової медицини. Публікуються лише загальні рекомендації типу «pro» і «contra» відносно різних антигіпертензивних препаратів, причому ці міркування засновані переважно на висновках про вплив різних класів препаратів на патофізіологічні прояви поєднаної патології.

У рекомендаціях Європейського товариства артеріальної гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007) представлений розділ, який висвітлює тактику вибору антигіпертензивного препарату при метаболічному синдромі [2].

Експерти Європейського товариства кардіологів рекомендують призначати хворим на артеріальну гіпертензію з метаболічними порушеннями блокатори ренін-ангіотензивної системи. Якщо необхідно, то слід додати антагоністи кальцію

або низькі дози тiazидних діуретиків. Слід зазначити, що в цьому розділі мова йде про метаболічний синдром в цілому, не конкретизується ожиріння. У цих же рекомендаціях як відносно протипоказання для призначення тiazидних діуретиків виділений метаболічний синдром.

На основі яких принципів повинен здійснюватися вибір препарату для лікування АГ у осіб з ожирінням? Перш за все, лікування підвищеного артеріального тиску, пов'язаного з ожирінням, повинне бути патогенетичним. Достатньо переконливо виглядає положення про те, що у багатьох пацієнтів АГ повинна розглядатися в контексті метаболічного синдрому, провідним пусковим моментом якої є інсулінорезистентність і подальша компенсаторна гіперінсулінемія. Ці стани викликають затримку натрію і води, тим самим розвивається гіпертензія у солечутливих індивідуумів.

Обов'язковою умовою вибору препарату служить не тільки його гіпотензивна ефективність, а той факт, яким чином здійснюється ця дія, тобто точки прикладання ефектів на механізми зниження артеріального тиску з позицій взаємозумовлених зв'язків між АГ і складовими метаболічного синдрому. Тому при лікуванні хворих на АГ у поєднанні з ожирінням, безумовно, необхідно враховувати загальні патофізіологічні компоненти, які об'єднують ці стани. Вибір препарату повинен проводитися на підставі фармакодинаміки і механізмах дії на різні ланки формування підвищеного артеріального тиску.

При призначенні лікування гіпертензивним хворим з ожирінням необхідно враховувати ряд ситуацій. По-перше, таким пацієнтам характерні метаболічні порушення, які можуть посилюватися на тлі приймання зазвичай використовуваних антигіпертензивних препаратів [3]. По-друге, ожиріння часто асоціюється з ураженням органів-мішеней, що проявляється гіпертрофією лівого шлуночка [4], мікроальбумінурією [5], застійною серцевою недостатністю [6] і раптовою серцевою смертю [7, 8]. Більш того, підвищена маса жирової тканини може відігравати роль потенційної детермінанти відповіді на ліку-

вання, можливо, знижуючи ефективність лікування. Надмірна маса тіла і ожиріння є причинними чинниками, що не дозволяють достатньо строго здійснювати контроль за АГ в популяції, оскільки саме у цих хворих рідше досягається нормальним АТ на тлі антигіпертензивної терапії [9].

Це не повинно викликати здивування, оскільки патофізіологічні прояви і зміни гемодинаміки, виявлені у хворих із ожирінням, істотно відрізняються від тих, які є при АГ без ожиріння. Наприклад, у хворих першої групи виявлено гіперволемію, підвищення серцевого викиду, нижчий загальний судинний опір порівняно з хворими із зменшеною масою тіла [3, 10]. Механізми розвитку АГ у пацієнтів з ожирінням пов'язані з підвищенням активності як симпато-адреналової системи [11, 12], так і ренін-ангіотензинової системи [13]. У зв'язку з тим, що антигіпертензивні препарати роблять різний вплив на ці системи, правочинне положення про існування відмінностей в їх гіпотензивній активності у хворих з ожирінням порівняно з особами із нормальною масою тіла.

При призначенні того або іншого антигіпертензивного препарату дипломатія лікувальної тактики повинна балансувати між максимальним охопленням патогенетичних ланок АГ, істотним придушенням пресорних нейрогуморальних систем і мінімальною «метаболічною шкодою», зумовленою можливою небажаною дією ряду лікарських засобів на вуглеводний і ліпідний обмін. З погляду патогенезу, оптимальними препаратами служать саме ті, які блокують ренін-ангіотензинову систему, знижують симпато-адреналову гіперактивність, направлені на усунення гіперволемії. Якій же групі антигіпертензивних препаратів, або конкретному представникові кожної групи слід віддати перевагу при призначенні лікування хворому з метаболічним синдромом?

У даній клінічній групі хворих вибір препарату повинен здійснюватися не тільки з урахуванням його патогенетичної спрямованості і впливу на метаболічний профіль, але також базуватися на принципах доказової медицини – результатах багатоцентрових досліджень (табл.7.1).

Принципи антигіпертензивної терапії у хворих з метаболічним синдромом

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Модифікація стилю життя • Ранній і адекватний контроль АТ • Ефективний контроль АТ на нижчому рівні (при цукровому діабеті < 130/85 мм рт.ст.) • Використання препаратів тривалої дії для досягнення 24-годинного ефекту • Агресивна тактика щодо АГ • Використання препаратів патогенетичної спрямованості для усунення ознак ураження органів-мішеней • Препарати повинні робити позитивний вплив або бути метаболічно нейтральними відносно рівня глікемії, чутливості тканин до інсуліну і вмісту ліпідів в сироватці крові |
|--|

При виборі антигіпертензивного препарату необхідно враховувати фармакокінетичні ефекти дії на підвищену жирову тканину. У порівняльному дослідженні водорозчинного бета-адреноблокатора атенололу і ліпофільного препарату метопрололу у худих пацієнтів і з ожирінням були виявлені значні відмінності у фармакокінетиці тільки метопрололу [14], проте гіпотензивний ефект цих двох препаратів був зіставлений. Таким чином, жирова тканина може істотно погіршувати фармакокінетику ліпофільних препаратів.

На сьогодні накопичилася достатня кількість експериментальних, клінічних і епідеміологічних спостережень, що пояснюють точки прикладання дії антигіпертензивних препаратів різних груп з урахуванням їх дії на патогенез АГ і виникнення побічних дисметаболічних проявів.

7.1. Діуретики

Діуретики проявляють свій гіпотензивний ефект завдяки зниженню внутрішньосудинного об'єму і серцевого викиду, отже, відповідно виправдано їх призначення хворим на АГ з

ожирінням. Проте ці препарати стимулюють як симпато-адреналову, так і ренін-ангіотензинову системи.

Окрім цього, відомі дані про те, що діуретики можуть впливати на метаболічні показники обміну вуглеводів і ліпідів, причому ці відомості неоднозначні, проте вони обмежують показання для призначення цих препаратів хворим з ожирінням, яке характеризується дисметаболічними проявами. Перше повідомлення про те, що гідрохлортіазид може викликати порушення толерантності до глюкози, з'явилося ще в 1959 році. Надалі накопичувалися дані про несприятливий вплив тіазидних діуретиків на вуглеводний обмін незалежно від наявності або відсутності ЦД. Тривале застосування тіазидного діуретика гідрохлортіазиду асоціювалося з дисліпідемією і підвищеною інсулінорезистентністю [15].

Клінічні спостереження свідчать про порушення обміну глюкози у хворих на АГ, як правило, за наявності спадкової схильності до цукрового діабету. Гіперглікемічний ефект залежить від дози препарату і тривалості лікування [16]. При призначенні гідрохлортіазиду не більше 25 мг на добу, зміни базальних концентрацій глюкози мінімальні. Тривалість розвитку толерантності до глюкози при прийманні тіазидних діуретиків варіює залежно від віку хворого, у молодих через 5 років, у осіб старше 65 років – протягом 1-2 року від початку терапії.

На думку М. Moser, визначати рівень глюкози в крові натще необхідно до початку терапії і через 1-3 місяці. За відсутності змін показників, лікування тіазидними діуретиками слід продовжити [17]. Підвищення глюкози в крові натще, концентрації і гліколізованого гемоглобіну, порушення толерантності до глюкози при проведенні перорального тесту маніфестують діабетогенний ефект тіазидних діуретиків, що призначаються у великих дозах.

Однак при призначенні малих доз препарату не виявлена діабетогенна дія тіазидних діуретиків. Так, G. Berglund et al. не відзначили суттєвих змін базального рівня глюкози після перорального тесту, а також частоти ЦД у хворих на АГ при

лікуванні бендрофлюметіазидом в дозі 2,5-5,0 мг на добу в комбінації з хлоридом калію у дозі 0,57-0,14 г на добу з метою попередження гіпокаліємії [18].

У проспективному дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Community) використання тіазидного діуретика не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку в подальшому ЦД порівняно з пацієнтами, які не отримували антигіпертензивну терапію [19].

У дослідженні SHEP показана безпека та ефективність малих доз тіазидоподібного діуретика хлорталідону при лікуванні 4736 хворих ізольованою систолою АГ, причому у 12,3 % хворих був ЦД [20]. Сліпим методом призначали або хлорталідон в дозі 12,5 мг/добу, або плацебо. За показаннями дозу хлорталідону подвоювали або додатково призначали атенолол, або резерпін. Виявилось, що у немолодих хворих без ЦД сироваткові рівні глюкози натще підвищуються з часом незалежно від приймання діуретиків, причому аналогічні зміни визначають і у хворих на ЦД. При зіставленні динаміки глюкози натще в сироватці крові хворих, які отримували хлорталідон і плацебо, отримані розрахункові показники вірогідності розвитку ЦД у хворих на АГ при лікуванні хлорталідоном, які не перевищували 1 % у рік. Через 4,5 роки спостереження зниження АТ привело до зменшення кількості як смертельних, так і несмертельних серцево-судинних випадків. Ці дані були представлені в ретроспективному аналізі результатів SHEP, що зіставив частоту основних серцево-судинних ускладнень у немолодих хворих з ізольованою систолою АГ з ЦД і без порушень вуглеводного обміну [21]. Автори виявили, що частота серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД в 2-3 рази вище, ніж у хворих без ЦД. Хлорталідон ефективніше попереджав розвиток ІХС, і однаковою мірою знижував ризик розвитку інсульту у хворих на ЦД порівняно з особами без ЦД.

Тіазидні діуретики здатні також проявляти несприятливі ефекти на обмін ліпідів. За даними клінічних досліджень, застосування тіазидних діуретиків приводить до підвищення

загального холестерину на 5-20 % і тригліцеринів на 15-30 % від початкового рівня [21]. У плацебо-контрольованому дослідженні SHEP [20] встановлено достовірне підвищення сироваткових концентрацій тригліцеридів у хворих, які отримували хлорталідон до кінця 3-го року порівняно з плацебо, меншою мірою підвищилися рівні загального холестерину і знизилися рівні ХС ЛПВЩ.

З метою підвищення безпеки тiazидного діуретика, необхідно ретельно підбирати дозу – 6,25-12,5 мг/добу, вищі дози супроводжуються гіпокаліємією, гіперглікемією, дисліпидемією. Малі дози діуретиків на відміну від середніх і великих доз (не більше 25 гідрохлортiazиду або еквівалентна доза інших препаратів) не викликають несприятливого впливу на метаболічний профіль хворих з АГ. Так, атерогенні порушення в показниках ліпідного обміну (підвищення загального холестерину, зниження ХС ЛПВЩ) відмічалися тільки призначенні тiazидних діуретиків у великих дозах і тривало – від 3 до 12 місяців. Малі дози гідрохлортiazиду і хлорталідону не викликають несприятливих змін ліпідного складу крові.

У дослідженні ТОНMS впродовж 4 років спостереження хворих на АГ, які отримували хлорталідон в дозі 15-30 мг на добу, відмічалось зниження сироваткових рівнів тригліцеридів, загального холестерину і ХС ЛПВЩ в середньому на 0,17, 0,12 і 0,13 мг/дл відповідно, а рівні ХС ЛПВЩ підвищилися в середньому на 0,05 мг/дл [22].

У дослідженні Т.О. Morgan et al. показано, що малі дози тiazидних діуретиків не приводили до істотних порушень у вмісті параметрів ліпідного і вуглеводного обміну, калію в крові хворих на АГ [23]. При прийманні хлорталідону пацієнти із АГ з ожирінням втрачали масу тіла значніше, ніж при прийманні плацебо або атенололу, ефект був найбільш виражений через 6 місяців лікування [24].

У клінічній практиці для лікування хворих на АГ з метаболічними порушеннями в якості діуретика слід віддавати перевагу індапаміду, який володіє тiazидоподібними ефектами. Препарат вибірково накопичується в стінці судин, зменшує

реабсорбцію натрію і води, зменшує периферичний судинний опір, знижує вплив на стінку судин адреналіну та ангіотензину II, підвищує синтез судинорозширювальних простагландинів, зменшує рівень внутрішньоклітинного кальцію, не впливає на рівень холестерину і ліпідів в плазмі крові.

У дослідженні Т.А. Перцовой і М.С. Осетровой вивчений вплив препарату індапаміду SR (аріфон-ретард, «Сервье» Франція) на показники вуглеводного і ліпідного обміну, а також параметри добового моніторингу АТ і ехокардіографії у хворих з АГ та аліментарно-конституціональним ожирінням [25]. Встановлено, що індапамід SR у добовій дозі 1,5 мг сприяє поліпшенню клінічного стану пацієнтів на АГ з ожирінням. За даними добового моніторингу АТ, використання препарату впродовж 24 годин попереджувало надмірне підвищення АТ вранці, нормалізувало циркадний ритм. Індапамід SR не впливав на рівень глікемії натще на тлі тенденції до зниження постпрандіальної гіперглікемії і рівня інсуліну натще у пацієнтів з гіперінсулінемією. Препарат не викликав несприятливого ефекту на метаболізм ліпідів, вуглеводів, що свідчить про можливе використання його у пацієнтів з ожирінням і АГ без ризику погіршення метаболічних змін, характерних для таких хворих. Існує переконливий досвід застосування індапаміду для лікування АГ у хворих на цукровий діабет. Встановлено, що цей препарат не створює діабетогенного ефекту.

Разом із сечогінним ефектом, у діуретиків виявлені додаткові кардіо-, вазо- і нефропротекторні властивості. Виявлені внутрішньокласові відмінності діуретиків. Серед цих препаратів особливе місце займає тіазидоподібний діуретик індапамід. Існує думка, що він може належати вазодилаторам з ефектом діуретика. Висока антигіпертензивна ефективність індапаміду доведена в масштабному дослідженні PATS, в якому взяли участь 5665 хворих на АГ з нормальним тиском у віці 60 років, які перенесли у минулому інсульт або транзиторну ішемічну атаку [26]. Результатом застосування індапаміду в дозі 2,5 мг на добу впродовж 3 років з'явилося досто-

вірне зниження ризику повторного інсульту на 29 % і загальній смертності на 9 %. Доведено, що препарат в ретардній формі 1,5 мг зберігає органопротекторні властивості і здійснює регрес гіпертрофії міокарда, зниження мікроальбумінурії. Механізм антигіпертензивного, кардіо- і вазопротекторного впливу певною мірою реалізується через дію на функцію ендотелію. Встановлено, що індапамід блокує ендотелійзалежну конструкцію в аорті щурів на АГ [27].

Таким чином, для лікування хворих на АГ з метаболічними порушеннями за наявності гіперволемії показані тіазидні або тіазидоподібні діуретики в малих дозах і при адекватному контролі рівня глюкози і калію у крові. Найбільш безпечним діуретиком для лікування хворих на АГ з ЦД і клінікогемодинамічними ознаками серцевої недостатності в даний час є індапамід.

7.2. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є ефективними і безпечними препаратами для лікування хворих на АГ, що асоціюється з ожирінням, оскільки за даними експериментальних і клінічних досліджень, активація ренін-ангіотензинової системи є одним з важливих механізмів, що лежать в основі патогенезу цієї поєднаної патології.

У 1979 році N.G. Walker et al. вперше описали кореляцію між реніном, ангіотензином, альдостероном і артеріальним тиском, що дало підставу розглядати ренін-ангіотензинову систему як важливий регулятор АТ і ниркового електролітного гомеостазу [28].

Завдяки увазі до цієї системи встановлена роль найбільш важливого її компонента – ангіотензину II, який розглядається як регуляторний гормон, що викликає в умовах активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) вазоконстрикцію,

збільшення секреції альдостерону, гіпертрофію судин міокарда, еферентну ниркову констрикцію. Встановлена можливість ангіотензину II впливати на активність симпато-адреналової системи через центральні і периферичні механізми, що завершується підвищеним вивільненням нор-адреналіну.

У 1985 році D. Campbell показав, що РАС є не тільки циркулюючою системою, існує і локальна ренін-ангіотензинова система в тканинах серця, мозку, нирок, надниркових залоз, ендотелію судин, яєчників [29]. Локальна РАС залучена в багато патофізіологічних процесів шляхом модуляції експресії генів, що відповідають за розвиток фіброзу. Стимуляція РАС на тканинному рівні приводить до гіперплазії клітин кровоносних судин, індукує проліферацію ліпоцитів аорти у спонтанно гіпертензивних щурів [30]. На рівні органів і тканин ангіотензин II володіє негемодинамічними ефектами, не пов'язаними з рівнем АТ. Локально діючи як хемокін, ангіотензин II індукує клітинний ріст, що проявляється розвитком гіпертрофії міокарда [31, 32]. Доведено, що локальна РАС серця відіграє провідну роль у ремоделюванні міокарда лівого шлуночка при перевантаженні тиском і після інфаркту міокарда [33].

Локальна ниркова РАС бере участь у фіброзних змінах паренхіми нирок у хворих із запальними процесами або метаболічними порушеннями [34]. У клінічних дослідженнях був вказаний зв'язок між РАС і атеросклерозом. Встановлено, що підвищена активність РАС асоціюється з ризиком розвитку ішемії міокарда. У проспективному дослідженні показано, що профіль реніну пов'язаний з подальшим ризиком ішемії міокарда у гіпертензивних пацієнтів [35].

Підтверджено, що активація РАС і подальше збільшення вмісту ангіотензину II в системному кровотоці, а особливо в органах-мішенях, створюють атерогенний плацдарм. Активація цієї системи виявлена при зіставленні атеросклерозних і нормальних судин. Експресія АПФ збільшена в сонних артеріях у хворих на атеросклероз порівняно з артеріями

здорових осіб [36]. Цей факт є сполучною ланкою між ЦД і атеросклерозом. Так, в експерименті на мишах, в умовах моделювання ЦД і з генетичним дефіцитом апоЕ відмічалось підвищення активності АПФ в атеросклерозних бляшках у 5 разів, збільшення експресії судинних молекул адгезії-1 і дифузне ураження аорти [37].

Підвищений рівень ангіотензину II, синтезований в стінці судин у відповідь на активацію АПФ, експресує гени, зокрема фактори росту, які сприяють проліферації гладком'язових клітин і посиленої васкуляризації бляшки.

Активация РАС вносить вклад у розвиток ЦД за допомогою різних потенційних механізмів: 1) зниження синтезу інсуліну за рахунок підвищення екскреції натрію в результаті посиленої продукції альдостерону; 2) зниження перфузії островців підшлункової залози у відповідь на вазоконстрикцію; 3) підвищення виділення вільних жирних кислот в умовах ліполізу, що несприятливо впливає на функцію β -клітин; 4) стимуляція вироблення глюкози печінкою; 5) зниження чутливості рецепторів інсуліну і транспорту глюкози в скелетних м'язах. У доповнення до ефектів ангіотензину II понижена біодоступність брадикініну також здатна підвищувати інсулінорезистентність завдяки погіршенню проведення сигналу і транспорту глюкози в скелетних м'язах.

Таким чином, ангіотензин II бере участь в патогенезі гіпертрофії лівого шлуночка, ремоделюванні судин, погіршенні швидкості ниркової фільтрації і розвитку толерантності до глюкози.

Останніми роками з'явилися інтригуючі дані, що розглядають ангіотензин II як запальну молекулу [38]. Установлено, що експресія ангіотензину II і ІЛ-6 у коронарній артерії людей є потенційним механізмом запалення і нестабільності атеросклерозної бляшки [39], причому цей процес відбувається через активацію нуклеарного фактора (NF- κ B) в дозалежній послідовності, що, у свою чергу, стимулює ендотеліальну клітинну молекулу адгезії-1 і оксидативний стрес [40]. R. Kranzhofer et al. у своєму дослідженні наводять дока-

зи, що ангіотензин II індукує нуклеарний фактор (NF- κ B) у гладком'язових клітинах судин і цей вплив блокується інгібіторами АПФ (іАПФ) [41]. Ангіотензин II стимулює продукцію реактивних проміжних продуктів кисню і активує класичні механізми запалення в гладком'язових клітинах судин людини [42].

Не менш інтригуючими виглядають дані про фізіологію і патофізіологію РАС жирової тканини. Впродовж останніх років з'явилися дані про те, що біологічні процеси в жировій тканині частково регулюються локальною РАС. Адипоцити утворюють всі компоненти РАС, у той же час є клітинами-мішенями для ангіотензину II, що локально утворюється [43]. Початок дослідження локальної РАС припадає на 1987 рік, коли в періаортальній бурій жировій тканині, в клітинах стінки аорти і мезентерії щурів була виявлена мРНК ангіотензиногена [44]. Пізніше синтез ангіотензиногена і мРНК ангіотензиногена був виявлений у деяких жирових депо щурів і в адипоцитах, ізольованих із судинної артеріальної стінки і передсердь щурів [45, 46, 47]. У людей експресія ангіотензиногена була встановлена в жировій тканині [48], на культурах адипоцитів і в адипоцитах, що диференціюються [49].

Експресія ангіотензиногена вища у вісцеральних адипоцитах порівняно з підшкірними, що було виявлено як у щурів, так і у людей [50, 51]. К. Rahtouni et al. виявили у мишей, яким призначали дієту з високим вмістом жиру, виражену експресію гена ангіотензиногена в абдомінальному жирі, але не в інших жирових депо або тканинах, що не містять жиру [52]. Таким чином, ангіотензиноген, попередник могутнього вазоконстриктора ангіотензину II, продукується адипоцитами. Вельми примітно, що АТ₁-рецептори були вперше ідентифіковані в 1993 році на мембранах адипоцитів, отриманих із сім'яних канатиків щурів [53].

Жирова тканина задіяна в локальну регуляцію активності РАС, яка відіграє важливу роль в патофізіології артеріальної гіпертензії, що індукується ожирінням. Встановлено, що миші з генетичним дефектом ангіотензиногена

(AGT-knockout mice) виявилися гіпотоніками з порушеним гомеостазом натрію, що поєднувалося з дефектом збільшення маси тіла на фоні висококалорійної дієти, гіпотрофічними адипоцитами з пониженим синтезом жирних кислот, підтверджуючи тим самим положення про те, що ангіотензин II є трофічним чинником в жировій тканині [54]. Дослідження на цій лінії тварин підтвердили гіпотезу, що РАС жирової тканини задіяна в регуляції АТ [55]. Ці автори створили трансгенну модель мишей, у яких продукція ангіотензиногена лімітована жировою тканиною. У мишей лінії дикої породи системний рівень ангіотензиногена підвищений на 20 %. Це виразно показує, що ангіотензиноген, продукований адипоцитами, поступає в циркуляцію. Надмірна маса адипоцитів виробляє підвищений рівень ангіотензиногена, що виявляється в системному кровотоці людей з ожирінням [56]. Таким чином, високий рівень циркулюючого ангіотензиногена при ожирінні зумовлений збільшеною жировою масою, що підтверджує той факт, що ангіотензиноген продукується жировою тканиною і далі поступає в кровотік.

Подальше підтвердження ролі жирової тканини в розвитку ожиріння і метаболічної дисфункції отримано на моделі трансгенних мишей, у яких виявлена надмірна експресія ферменту 11 β -гідроксистероїдденідрогеназа, який створює в адипоцитах кортизол. У цих тварин розвинувся метаболічний синдром, що включає вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперліпідемію і гіпертензію [57]. Важливим є той факт, що ця модель тварин характеризувалася надмірною експресією ангіотензину в жировій тканині і також високим рівнем ангіотензиногена в плазмі. Таким чином, дисфункція адипоцитів може провокувати АГ, дисліпідемію, інсулінорезистентність. Важливою сполучною ланкою між ожирінням і кардіометаболічним ризиком виступає локальна РАС жирової тканини.

Препаратами, які найчастіше застосовують для лікування АГ з ожирінням, є іАПФ, оскільки вони володіють широким спектром гіпотензивних ефектів. Зниження АТ досягається зав-

дяки блокаді РАС і придушенню активності симпато-адреналової системи. Отже, блокада РАС сприятлива для ведення хворих на АГ у поєднанні з ожирінням.

Дуже важливі спостереження, в яких показано втрату маси тіла при застосуванні ІАПФ як у хворих, так і в експериментальній групі гіпертензивних щурів [58, 59].

Інгібітори АПФ ефективні у хворих на АГ з ожирінням, що було доведено одним дослідженням такої групи хворих. Багатоцентрове плацебо-контролююче дослідження TROPHY (Treatment in Obese Patients with Hypertension Study Group) було присвячене цілеспрямованій порівняльній характеристиці ефективності лізиноприлу порівняно з гідрохлортіазидом у хворих з ожирінням, що мають АГ. Обидва препарати щодо плацебо достовірно знижували САТ і ДАТ ($p < 0,05$). Разом з тим, у 57 % хворих у групі лізиноприлу протягом всього періоду лікування ефективною залишалася початкова доза препарату (10 мг/добу), тоді як в групі гідрохлортіазиду 46 % пацієнтів отримували 50 мг препарату, хоча високі дози тіазидних діуретиків збільшують ризик несприятливих ефектів і тому небажані. У зв'язку з цим, в групі гідрохлортіазиду спостерігалось підвищення глікемії і зниження рівня калію в крові, а в групі лізиноприлу – зменшення рівня глюкози крові [60].

Одне з нечисленних досліджень, присвячене вивченню ефективності зміни способу життя і терапії ІАПФ у хворих ожирінням і АГ було ініційоване, і проведене в Росії у 2002-2003 роках [61]. Головною метою дослідження було надання можливості лікарям переконатися в ефективності немедикаментозних заходів й їх поєднання з антигіпертензивною терапією препаратом квінаприл (Аккупро). Дизайн дослідження представляв собою відкрите подвійне багатоцентрове дослідження на паралельних групах пацієнтів з надмірною масою тіла та АГ. Контрольна група складалася з 655 пацієнтів, група активного лікування – з 836 пацієнтів. Оцінка ефективності лікування проводилася за наступними показниками: САТ, ДАТ, маса тіла, ІМТ, окружність талії і сте-

гон, ліпідний профіль, рівень сечової кислоти, рівень глюкози натще. Протягом перших 4 тижнів ввідної фази всі пацієнти отримували попередню терапію без змін і повинні були виконувати процедури, направлені на зменшення маси тіла (дієта, підвищення фізичної активності). В результаті немедикаментозного лікування у контрольній групі вдалося досягти цільового рівня АТ у 46 % пацієнтів. Зменшення маси тіла і абдомінального ожиріння супроводжувалося достовірним зниженням рівня глюкози, ХС ЛПНЩ і підвищенням ХС ЛПВЩ. Застосування Аккупро на тлі немедикаментозних заходів викликало більш достовірно виражене зниження рівня артеріального тиску порівняно з контрольною групою.

Інгібітори АПФ сприятливо впливають на метаболічні порушення, покращуючи інсулінову чутливість, при цьому відсутні несприятливі впливи на обмін вуглеводів [15]. У зв'язку з цими характеристиками, іАПФ знайшли широке застосування у хворих на АГ з ЦД. Проведені дослідження підтвердили, що іАПФ значно зменшують кількість випадків ЦД і серцево-судинних захворювань.

В дослідженні САРРР у хворих на АГ 572 із них були на ЦД II типу, вивчали ефективність каптоприлу і традиційної терапії (бета-адреноблокатори або тiazидні діуретики) [62]. У підгрупі хворих з ЦД II типу, які мали гіперглікемію або гліколізований гемоглобін 8 %, зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань на тлі терапії іАПФ склало 33 %, зниження ризику ЦД – 14 %.

У дослідженні НОРЕ проведена оцінка впливу іАПФ раміприлу на серцево-судинні події у 9297 хворих старше 55 років з високим кардіоваскулярним ризиком: після інфаркту міокарда, інсульту, за наявності ЦД II типу, АГ, ураження периферичних артерій [63]. У цьому дослідженні зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань на тлі терапії іАПФ склало 41 %, зниження ризику ЦД – 34 %. Одним з несподіваних результатів дослідження було зниження кількості вперше виявленого ЦД в групі раміприлу. Дослідження САРРР і НОРЕ підтвердили, що іАПФ можуть попереджати

розвиток ЦД II типу. У цих дослідженнях показана перевага іАПФ в плані зниження серцево-судинної смертності і ускладнень у хворих на АГ з ЦД II типу. Безумовно, це служить важливим обґрунтуванням для призначення препаратів цієї групи хворим з ожирінням, оскільки саме вони представляють групу ризику для розвитку такого ускладнення, як ЦД.

У дослідженні ABCD при порівнянні ефективності еналаприлу і нісолдипіну у 480 хворих з ЦД II типу іАПФ створив більш виражений кардіопротекторний ефект, ніж антагоніст кальцію тривалої дії. Дослідження було достроково припинене у зв'язку з явною перевагою еналаприлу.

У 1994 році проведено дослідження GISSI-3, де оцінювали ефективність використання лізиноприлу у хворих на ЦД з гострим інфарктом міокарда ($n = 19394$). Через 6 тижнів смертність в групі лізиноприлу була достовірно нижчою порівняно з групою плацебо (6,3 і 7,1 % відповідно). Дана відмінність зберігалася і через 6 місяців. Частота реінфаркту, постінфарктної стенокардії, кардіогенного шоку та інсульту в групах не відрізнялася.

Встановлено, що іАПФ мають сприятливі клінічні ефекти при діабетичній нефропатії, що виявляється в нефропротекції. У дослідженні BRILLANT порівнювали нефропротекторний ефект лізиноприлу і ніфедипіну SR у хворих з ЦД II типу. Виявлено однакове зниження АТ при більш вираженому зменшенні альбумінурії у пацієнтів з групи лізиноприлу. У дослідження EUCLID були включені хворі з ЦД I типу. Лікування лізиноприлом створило достовірне зниження екскреції альбуміну у хворих з групи лізиноприлу порівняно з плацебо.

Додаткові вазопротекторні властивості іАПФ були продемонстровані в багатоцентровому дослідженні DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess Tiffness) [64], в яке були включені хворі на АГ з ЦД, поділені на 2 групи: ті, які отримували периндоприл в дозі 4 або 8 мг на добу протягом 6 місяців. Оцінювали антигіпертен-

зивний ефект препарату, а також вплив його на структурно-функціональні характеристики сонних артерій. В кінці періоду спостереження в обох групах відмічено достовірне зменшення товщини комплексу інтима-медія сонних артерій. Такі характеристики, як розтяжність, зворотна жорсткість сонних артерій, були нижчими до кінця лікування периндоприлом в дозі 8 мг. Ефект препарату на показники сонної артерії не корелював із ступенем зниження АТ. Отже, периндоприл блокує не тільки плазмову ланку РАС, але, володіючи високою тканинною афіністю, блокує тканинну ланку РАС.

Дослідження ADVANCE (the Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicro-N-MR Controlled Evaluation trial) було здійснене в 215 центрах 20 країн. Через 6 тижнів активного ввідного періоду 11140 хворих з ЦД II типу були рандомізовані в групу лікування з використанням фіксованої комбінації периндоприлу/індапаміду або в групу плацебо, в доповненні до поточної терапії [65]. Первинною кінцевою крапкою була комбінація макро- і мікросудинних змін, що включає смерть від серцево-судинних захворювань, нефатальний інсульт або нефатальний інфаркт міокарда, поява або посилювання ниркового захворювання, або діабетичної нефропатії. В середньому через 4,3 року 73 % з тих, кому призначено активне лікування, і 74 % з контрольної групи продовжували приймати призначене лікування. Відносний ризик основних макро- і мікросудинних ускладнень був зменшений на 9 % (активне лікування vs плацебо). Відносний ризик смерті від серцево-судинних ускладнень був знижений на 18 % (активне лікування vs плацебо), показник загальної смертності був знижений на 14 % (активне лікування vs плацебо). Результати цього дослідження свідчать про те, що широке застосування фіксованої комбінації периндоприлу/індапаміду у хворих з ЦД II типу привели до зменшення ризику головних судинних ускладнень, у тому числі і смерті. Впродовж 5 років можна було б запобігти одній смерті від будь-якої причини на кожних 79 пацієнтів при призначенні їм активної терапії.

Отримані дані переконливо показали, що іАПФ можуть знижувати частоту ЦД II типу і кінцеві точки, зумовлені цією патологією. Безумовно, важливим є розгляд питання – чим зумовлений цей ефект: впливом на інсулінорезистентність або на метаболізм жирової тканини? Необхідні подальші дослідження з метою уточнення тонких механізмів цих ефектів препаратів.

Експериментальні і клінічні дані виявилися переконливим аргументом для включення блокаторів РАС як препаратів першої лінії для лікування хворих з ЦД і метаболічним синдромом, що знайшло відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2007 р.) [66]. На жаль, в рекомендаціях не представлена стратегія лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням.

Перевага застосування іАПФ зумовлена також частим поєднанням ожиріння з ІХС. Саме іАПФ показали нові грані в області зниження серцево-судинного ризику у хворих на АГ. В кінці XX століття і початку XXI століття проведений цілий ряд проспективних плацебо-контрольованих досліджень, в яких показано, що зниження АТ за допомогою іАПФ сприяє зменшенню фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. Дослідження EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) представило ефективність периндоприлу порівняно з плацебо у 12218 пацієнтів групи низького ризику, що отримували терапію з приводу стабільної ІХС без ознак серцевої недостатності. Периндоприл забезпечив зниження на 20 % відносного ризику первинної кінцевої крапки – серцево-судинної смертності.

Зважаючи на результати трайлів, у дослідників природно виникало питання, чи є впливи іАПФ відносно серцево-судинного ризику відображенням ефектів класу чи зумовлені специфічною дією конкретного препарату. Проведені ряд досліджень, які порівнювали ефективність різних препаратів з групи іАПФ. Канадські дослідники в нерандомізованих дослідженнях порівнювали можливість різних іАПФ знижувати смертність у

немолодих хворих, що перенесли інфаркт міокарда [67, 68]. Ці дослідження виразно продемонстрували перевагу периндоприлу і раміприлу над каптоприлом, еналаприлом, фозиноприлом, лізиноприлом і квінаприлом. Це положення знайшло підтвердження в дослідженнях QUIET (квінаприл) і PEACE (трандолоприл). Застосування цих препаратів у хворих на ІХС не виявило переваг порівняно з плацебо.

У контексті корекції кардіометаболічного ризику привертає увагу дослідження ASCOT-BPLA [69]. До досліджень увійшли 19527 хворих на АГ у віці 40-79 років, що мали не менше трьох чинників серцево-судинного ризику. Судячи за кількістю хворих, це спостереження слід розглядати як широкомасштабне багатоцентрове англо-скандинавське вивчення результатів антигіпертензивної терапії. Метою дослідження було зіставлення впливу стандартної терапії комбінацією тіазидного діуретика з β -адреноблокатором атенололом і сучаснішою терапією, що включає метаболічно нейтральні антигіпертензивні препарати – амлодипін і периндоприл, на частоту нефатального інфаркту міокарда і фатальної ІХС у хворих на АГ без клінічних ознак ІХС на початок спостереження. Дизайн дослідження враховував цільові рівні АТ залежно від наявності ЦД II типу, що припускало титрування доз препаратів, а при недостатньому контролі АТ – збільшення доз або додавання іншого препарату. Через 5,5 року дослідження ASCOT було припинене достроково у зв'язку з істотними перевагами сучасної комбінованої терапії: що виражалось у великих відмінностях (10-11 %) між групами відносно нефатального інфаркту міокарда, смерті в результаті ІХС і загальної смертності. Міжгрупові відмінності в первинній кінцевій точці досягнули статистичної значущості. Наголошувалося значне зниження частоти кардіоваскулярних подій і інших кінцевих точок у групі лікування амлодипіном/периндоприлом порівняно з показниками пацієнтів, що отримували традиційне лікування. У цій же групі наголошувалося на значному зменшенні в ході лікування кількості випадків вперше виявленого ЦД. У дослідженні ASCOT-BPLA у 7074 пацієнтів в групі атенололу/тіазидного

діуретика був відсутній ЦД на початку дослідження. Після закінчення дослідження у пацієнтів першої групи знижувався ризику розвитку ЦД на 34 %. Такий поєднаний сприятливий вплив комбінації амлодипін/периндоприл як на зниження кардіоваскулярних ускладнень, так і нових випадків ЦД, навряд чи можна пояснити гіпотензивним ефектом. Важливе значення має метаболічна нейтральність цих препаратів. Більш того, терапія амлодипіном/периндоприлом виявилась найзначнішим захисним чинником відносно рівня глюкози плазми натще, який є найбільш стійким чинником ризику і компонентом метаболічного синдрому, відповідно до критеріїв IDF. До кінця спостереження в групі амлодипіну/периндоприлу, порівняно з групою атенололу/тіазидного діуретика, відмічені менша маса тіла, нижчі сироваткові рівні тригліцеридів, глюкози і креатиніну і вищий рівень ХС ЛПВЩ.

Сприятливі ефекти іАПФ не можна обмежити тільки антигіпертензивним впливом і контролем підвищеного АТ. Представляють безсумнівну практичну значущість результати експериментів на мишах з ЦД, що мають дефіцит апопротеїну Е [70]. Результати цього експерименту свідчили, що лікування периндоприлом попереджало акселерацію атеросклерозу. Одним із механізмів терапевтичної дії цього препарату, безумовно є пригнічення активації АПФ.

R. Ferrari et al. вивчали специфічні властивості та ефекти периндоприлу в контролі РАС, звернувши при цьому увагу на багато важливих патофізіологічних ланок кардіальної патології, що дало назву дослідженню – Pertinet (Perindopril Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and neurohormonal activation Trial) [71]. Дослідники виявили антипроліферативні, антитромботичні, антиоксидантні властивості периндоприлу. Був зроблений висновок про те, що поліпшення ендотеліальної функції, зумовлене периндоприлом, корелює із збільшенням рівня брадикініну і оксиду азоту, що визначають механізми, за допомогою яких можна попередити розвиток і прогрес атеросклерозу, здійснити стабілізацію бляшки шляхом блокади АПФ. Реалізація довготривалих

клінічних ефектів іАПФ здійснюється також завдяки їх можливості каталізувати перетворення брадикініну, підвищенню його змісту, що сприяє вазодилативним ефектам, поліпшенню функції ендотелію, активації тромболітичної активності крові. Отже, іАПФ, взаємодіючи з системою брадикініну через оксид азоту, арахідонову кислоту, впливаючи на чинники гемокоагуляції, реалізує спочатку судинні, а згодом і тканинні ефекти. З іншого боку, іАПФ, блокуючи фермент, необхідний для перетворення біологічно малоактивного ангіотензину II в ефективний гормон РАС – ангіотензин, покращують тканинну перфузію, усувають ремоделювання серця і судин, зменшують активність симпато-адреналової системи, також проявляють судинні і тканинні ефекти.

Останніми роками змінилися уявлення про патогенез ІХС. Морфологічною основою захворювання є атеросклероз коронарних артерій, який представлений як хронічне субклінічне судинне запалення. Недавно проведені дослідження визначили молекулярні механізми біологічного зворотного зв'язку, що пояснює, яким чином судинне запалення забезпечує самопідтримку підвищеного рівня ангіотензину II. Встановлено, що ангіотензин II виробляється локально запаленою судинною стінкою, індукує синтез і секрецію ІЛ-6, цитокіну, який, у свою чергу, індукує синтез ангіотензиногена в печінці завдяки комплексу кіназа та активатора транскрипції. Підвищене вироблення ангіотензиногена постачає більше субстрату для активованої судинної РАС, де локально продукований ангіотензин II вступає в синергічну взаємодію з окисленими ліпідами, тим самим включається «вічний рух» атеросклерозного судинного запалення. Є спостереження, які підтверджують, що одним з механізмів, за допомогою якого антагоністи РАС попереджають атеросклероз, є зменшення судинного запалення.

У хворих з ангіографічно підтвердженим атеросклерозом коронарних артерій [72] або інсультом [73] когортні дослідження показали, що блокада РАС асоціюється із зниженням концентрації СРБ в плазмі. Проте при віддаленому аналізі підгруп пацієнтів, які були госпіталізовані в лікарню з інфарк-

том міокарда і були рандомізовані, що отримують трандолаприл або плацебо, не було виявлено впливу трандолаприлу на концентрацію СРБ [74].

У великому дослідженні REASON (preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind Study), що продовжувалося 12 місяців, порівнювали антигіпертензивну ефективність комбінації іАПФ периндоприлу та діуретика індапаміду з β -адреноблокатором атенололом [75]. Було показано, що у пацієнтів, що отримували комбіновану терапію, в 2 рази частіше зустрічалася концентрація СРБ ≤ 3 мг/л через 12 місяців лікування, ніж в групі хворих, які отримували атенолол. Ці дані дозволяють зробити висновок, що протизапальний ефект іАПФ може бути посилений тiazидоподібним діуретиком, або потрібний триваліший період для прояву сприятливого впливу іАПФ на концентрацію СРБ.

Таким чином, блокада РАС через АПФ надає гіпотензивний ефект, попереджає серцево-судинні ускладнення, нові випадки ЦД, зменшує прояви діабетичної нефропатії.

Зниження АТ досягається завдяки блокаді РАС і придушенню активності симпато-адреналової системи. Цікаво, що раніше проведені дослідження показали, що жирова тканина експресує деякі компоненти РАС, і що ангіотензиноген як похідний жирової тканини, будучи єдиним попередником ангіотензину II, вносить вклад у розвиток АГ, зумовленою ожирінням [43]. Отже, блокада РАС сприятлива і для ведення хворих на АГ у поєднанні з ожирінням.

7.3. Антагоністи рецепторів ангіотензину II

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (сартани) визнані ефективними і добре переносимими антигіпертензивними препаратами. Незважаючи на те, що є недостатня кількість праць, які вивчають «кінцеві точки» у хворих на АГ з супутнім ожирінням, проте ці препарати розглядаються як важлива група для лікування цих пацієнтів.

Антигіпертензивний ефект цих препаратів визначається дією на патогенетичну ланку артеріальної гіпертензії – ангіотензин II, який є могутнім вазоконстриктором, стимулює секрецію альдостерону, реніну, викликає вазоконстрикцію еферентних артеріол, скорочення клубочкового мезангіуму, симпатичну стимуляцію (центрально, периферичну стимуляцію, стимуляцію гангліїв з підвищеним вивільненням нор-адреналіну).

У 1999 році блокатори рецепторів ангіотензину II були включені ВООЗ і Міжнародним товариством АГ в число препаратів першого ряду для лікування цієї патології.

Ефекти ангіотензину II реалізуються через ангіотензинові рецептори, біологічна роль яких різна (табл. 7.2). Специфічний вплив на ефекти активації РАС мають блокатори ангіо-

Таблиця 7.2

Біологічна роль ангіотензинових рецепторів

Рецептори	Ефекти			
АТ-1	Серце: гіпертрофія кардіоміоцитів, фіброз стріми, стимуляція апоптозу	Судини: вазоконстрикція, гіпертрофія, проліферація гладком'язових клітин, гіперпродукція фіброзної тканини, синтез ендотеліоцитів, проагрегантів і вазоконстрикторів	Нирки: затримка натрію і води, гіпертрофія і проліферація мезангія, стимуляція секреції альдостерону, калійурез	ЦНС: Симпато-адреналова активація, стимуляція і вивільнення вазопресину
АТ-2	Вазодилатація: антипроліферація, зниження синтезу колагену, гальмування апоптозу, зростання ендотеліоцитів, натрійурез і діурез, зростання і диференціювання тканин			
АТ-х	Вазодилатація: стимуляція натрійурезу, діурезу; функції вивчаються			
АТ-3-4	Вазоконстрикція і затримка води: стимуляція синтезу альдостерону, стимуляція синтезу колагену, калійурез; функція вивчається			

тензинових рецепторів першого типу (AT_1 -рецептори), які володіють багатьма важливими характеристиками, що визначають модуляцію кардіоваскулярного ризику через різні механізми.

В основі антигіпертензивного та інших ефектів цих препаратів лежать декілька механізмів – прямі і непрямі. При селективній блокаді AT_1 -рецепторів зменшується вазоконстрикція, викликана ангіотензином II, знижується підвищений гідралічний тиск в ниркових клубочках, а також зменшується секреція вазоконстрикторних і антинатрійуретичних речовин, таких, як альдостерон, ендотелін-1 і норадреналін. Непрямі механізми фармакологічних ефектів блокаторів AT_1 -рецепторів пов'язані із стимуляцією AT_2 -рецепторів, що характеризується вазодилатацією системних, мозкових і коронарних судин, аферентних і еферентних артеріол нирок, вивільненням оксиду азоту, простацикліну, гальмуванням проліферативних процесів.

Відповідно до хімічної структури, сартани діляться на три групи: біфенілові похідні тетразолу (лозартан, кандесартан, ірбесартан), небіфенілові тетразолу (епросартан, телмісартан), негетероциклічні сполуки (валсартан). Разом з антигіпертензивним ефектом, сартани володіють сприятливими ефектами відносно впливу на метаболізм глюкози і ліпідів.

Препарати з групи блокаторів AT_1 -рецепторів показали також потенційний захисний ефект відносно появи нових випадків ЦД, що було продемонстроване в рандомізованих трайлах ALPINE, LIFE, VALUE, SCOPE.

ALPINE (the Antihypertensive treatment an Lipid Profile In a North of Sweden efficacy Evaluation) – подвійне-сліпе, проспективне, рандомізоване дослідження, що включає 392 хворих з вперше діагностованою АГ, порівнювало метаболічний ефект малої дози діуретиків (монотерапія або в комбінації з β -адреноблокаторами) з кандесартаном (монотерапія або в комбінації з антагоністами кальцію). Протягом першого року спостереження ЦД діагностований у 9 хворих, причому в групі з діуретиком – у 3 хворих (4,1 %) і у 1 хворого в групі з

кандесартаном, з достовірною відмінністю на користь кандесартану ($p = 0,030$), ризик розвитку ЦД при лікуванні кандесартаном був знижений на 88 % [76].

LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study) – подвійне, рандомізоване, з паралельними групами дослідження із включенням 9193 пацієнтів у віці 55-80 років з АГ і гіпертрофією лівого шлуночка, за даними ехокардіографії [77, 78]. Метою дослідження була оцінка довготривалих антигіпертензивних ефектів лозартану порівняно з атенололом на серцево-судинну захворюваність і смертність. Було виявлено, що в групі хворих, лікованих лозартаном, на 25 % менше нових випадків ЦД порівняно з хворими, які отримували атенолол, причому відмінності були статистично достовірними ($p < 0,001$).

VALUE (the Valsatran Antihypertensive Long-term Use Evaluation) вивчало у 15245 гіпертензивних хворих у віці 50 років і старше вплив терапії валсартаном і антагоністом кальцію амлодипіном на серцево-судинний ризик і нові випадки ЦД [79]. Первинною кінцевою точкою дослідження була серцево-судинна захворюваність і смертність, але разом з тим оцінювали в порівняльному аспекті вплив блокатора РАС і антагоніста кальцію на неспецифічну кінцеву точку у вигляді ЦД. В результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів, які отримували валсартан, виявився достовірно нижчим відносний ризик нових випадків ЦД (23 %) порівняно з хворими, які отримували амлодипін ($p < 0,001$). Валсартан показав перевагу перед амлодипіном тільки за здатністю редукувати випадки ЦД і серцевій недостатності. Частота серцево-судинної смертності в обох групах пацієнтів істотно не відрізнялася.

SCOPE (the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) включало 4964 хворих у віці 70-89 років з САТ 160-179 мм рт.ст. і/або ДАТ 90-99 мм рт.ст. [80]. Пацієнти були рандомізовані і отримували або кандесартан, або плацебо, при необхідності додавали інші антигіпертензивні препарати. У групі хворих, рандомізованих для призначення плацебо, більшість (84 %) вимагала активної антигіпертензивної терапії. Нові випадки

ЦД зареєстровані в 4,3 % і 5,3 % у пацієнтів з кандесартаном і плацебо. Таким чином, ризик зниження нових випадків ЦД при лікуванні кандесартаном не мав достовірних відмінностей порівняно з групою плацебо, що, мабуть, можна пояснити віковим складом досліджуваної популяції і низькими показниками нових випадків ЦД.

Navigator (nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research) – найбільше подвійне-сліпе дослідження, що включає 7500 хворих з порушеною толерантністю до глюкози, які були розділені на 4 групи, залежно від режимів терапії: плацебо, натерглілід 60 мг, валсартан 160 мг або натерглілід плюс валсартан. Натерглілід – антидіабетичний пероральний препарат. Для порівняльного аналізу спостереження вибрані серцево-судинні кінцеві точки і нові випадки ЦД. Обговорення цих досліджень продовжується, і в 2006 році опублікована стаття, що підсумовує результати недавніх проведених досліджень з великою кількістю учасників, що приймають антагоністи рецепторів ангіотензину II. На підставі мета-аналізу результатів встановлено зниження на 20-23 % відносного ризику нових випадків ЦД у хворих, включених в дослідження [81].

Безумовно, викликають значний інтерес механізми антидіабетогенного ефекту цієї групи препаратів. На сьогодні накопичені дані, що прояснюють протективний ефект блокаторів AT_1 -рецепторів. Механізми, завдяки яким здійснюється попередження нових випадків ЦД шляхом блокади РАС, полягають в наступному: поліпшення метаболізму інсуліну на рівні сигнальних шляхів, нормалізація іонного балансу та обміну вільних жирних кислот, що зменшує інсулінорезистентність [82].

Здатність блокаторів AT_1 -рецепторів зменшувати ризик цукрового діабету зумовлена, мабуть, впливом на чутливість тканин до інсуліну [83]. Результати нечисленного дослідження хворих з вираженою АГ довели, що лікування лозартаном приводить до поліпшення інсулінової чутливості [84]. Автори припускають, що зменшення рівня норадреналіну плазми

в результаті лікування надає симпатолітичний ефект і разом з вазодилатацією може пояснити зниження АТ і поліпшення чутливості тканин до інсуліну при лікуванні антагоністами рецепторів ангіотензину II [85]. Разом з тим, в іншому дослідженні пацієнтів з м'якою і помірною АГ з ожирінням було виявлено, що лозартан, протилежно до периндоприлу, не зробив позитивного впливу на інсулінову чутливість [86]. Проте в дослідженні ICARUS отримані дані про поліпшення чутливості до інсуліну у хворих, які довго отримували лозартан порівняно з хворими, яких лікували атенололом [87]. У іншому дослідженні хворих з вперше діагностованою АГ і метаболічним синдромом лозартан не впливав достовірно ні на один з індексів, що характеризують чутливість до інсуліну, тоді як телмісартан знизив рівень глюкози та інсуліну натще, індекс НОМА, що підтверджує перевагу телмісартану [88].

Незважаючи на суперечливість цих даних, за результатами досліджень, лозартан, кандесартан і олмесартан значно знижують інсулінорезистентність у осіб без ЦД [89].

У сартанів існує додаткова характеристика, яка пояснює антидіабетогенний ефект, зумовлений їх здатністю впливати на систему гамма-ядерних рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом, – PRAR_g. Агоністи PRAR_g стимулюють продукцію білка aP2, який є ключовим регулятором диференціації і функції адипоцитів. Стимуляція PRAR_g знижує рівень плазмової глюкози, продукцію глюкози печінкою, підвищує чутливість до інсуліну і знижує рівень вільних жирних кислот.

Оцінка впливу на систему PRAR_g препаратами проводиться на підставі показника EC₅₀ (50 % концентрація для досягнення ефективності). Встановлено, що епросартан не впливає на експресію aP2-mRNA, тоді як лозартан ефективніший у високій концентрації (>50 ммоль/л), телмісартан – 5,02 ммоль/л, ірбесартан – 26,97 ммоль/л, для досягнення ефекту досить 0,2 ммоль/л тіоглітазону [90, 91]. Таким чином, найбільшим потенціалом відносно системи PRAR_g володіє телмісартан при зіставленні з тіоглітазоном, демонструє схоже взаємо-

відношення із зв'язуванням на сайті $PRAR\gamma$, проте для прояву повного ефекту потрібна вища концентрація, тому слід говорити про частковий агоністичний вплив телмісартану [92].

Розглядають два механізми залучення сартанів у систему $PRAR\gamma$. По-перше, сартани селективно блокують AT_1 -рецептори, стимулюючи AT_2 -рецептори, що приводить до підвищення рівня ангіотензину II, який, у свою чергу, може стимулювати $PRAR\gamma$. Альтернативною гіпотезою представляється можливість антагоністів рецепторів ангіотензину II проникати через мембрану клітини і ядра, зв'язуватися безпосередньо з $PRAR\gamma$, що активізує систему і продукцію інсуліночутливого протеїну [93].

Примітно, що блокатори AT_1 -рецепторів відрізняються від тіазолідонів тим, що не збільшують масу тіла можливо тому, що мають різний ефект на адипогенез [94].

Мета дослідження M. Shimabukuro et al. полягала в уточненні впливу телмісартану на розподіл жирової тканини і чутливості до інсуліну у хворих з метаболічним синдромом, з окружністю талії ≥ 85 см у чоловіків і ≥ 90 см у жінок [95]. У відкритому, рандомізованому дослідженні хворі отримували або амлодипін ($n = 26$), або телмісартан ($n = 27$) впродовж 24 тижнів. У обох групах встановлено зіставне зниження САТ і ДАТ, проте рівень інсуліну і глюкози після перорального тесту навантаження був знижений тільки в групі телмісартану. Адипонектин збільшувався і рівень СРБ знижувався також в останній групі. Вісцеральний жир, який визначали за допомогою комп'ютерного сканування, був зменшений в групі телмісартану через 24 тижні лікування, проте підшкірний жир не змінився в обох групах. Результати дослідження показали, що телмісартан впливає на метаболічні порушення, покращуючи чутливість до інсуліну і профіль адипонектину у хворих з метаболічним синдромом, частково завдяки ремоделюванню вісцерального жиру.

Підвищення рівня адипонектину в процесі лікування телмісартаном можливо здійснюється опосередковано через си-

стему PPAR γ [96]. Втрата маси тіла, що асоціюється з ангіотензином II, може бути представлена як ліполітичний ефект, опосередкований AT $_1$ -рецепторами. Проте ліполітична активність ангіотензину II не була виявлена ні *in vitro* [97], ні *in vivo* [98]. Протилежно до цих даних, дослідження *in vitro* показали ліпогенний ефект ангіотензину II в клональній лінії преадипоцитів 3T3-L1 і в адипоцитах людини, яка була інгібована як антагоністом AT $_2$ -рецепторів РД 123319, так і антагоністом AT $_1$ рецепторів лозартаном [99].

Необхідно брати до уваги віковий чинник. Продукція норадреналіну з бурої жирової тканини, що індукується ангіотензином II, більш значима у молодих щурів з ожирінням лінії Zucker порівняно із старими тваринами [100]. Це може бути зумовлено погіршенням термогенезу у старих тварин і, отже, служить одним із механізмів ожиріння, що асоціюється з віком. У щурів гіпертрофія білої жирової тканини, що асоціюється з віком, може бути попереджена тривалим прийманням антагоніста AT $_1$ -рецептора лозартану [101].

Встановлено, що в патогенезі АГ, що індукується ожирінням, важливу роль, разом з активацією РАС, відіграє симпато-адреналова система. Останніми роками створена концепція, згідно з якою ангіотензин II може регулювати кількість норадреналіну, що виділяється з периферичних симпатичних нейронів. Це здійснюється завдяки стимуляції AT $_1$ -рецепторів, розташованих на пресинаптичних термінальних нервах. Цей тригерний механізм сприяє виділенню норадреналіну в синапс. Разом з цим, існують рецептори, розташовані постсинаптично на стінці судин, через цей шлях здійснюється безпосередній ефект нейрогуморальної системи. Дві системи – РАС і симпато-адреналова служать терапевтичною мішенню при метаболічному синдромі.

Дію на ці системи забезпечує антагоніст рецепторів ангіотензину II-епросартан, який має подвійний механізм дії, що відрізняє його від інших сартанів. Він не тільки пригнічує РАС шляхом блокади постсинаптичних AT $_1$ -рецепторів на стінці судини, але і зменшує активність пресинаптичних AT $_1$ -ре-

цепторів на симпатичних нейронах, знижуючи виділення норадреналіну в синапси, таким чином, надає подвійну дію, що патогенетично аргументує призначення цього препарату хворим на АГ з ожирінням.

Існують дані, що блокада РАС на рівні рецепторної ланки надає нефропротекторний ефект у хворих з діабетичною нефропатією, що було показано в рандомізованих дослідженнях. У дослідженні CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) кандесартан в дозі 16 мг/добу показав виражене зниження альбумінурії у хворих на ЦД II типу. У клінічному дослідженні LAPAVAL взяли участь 75 хворих на ЦД, АГ і альбумінурію, які впродовж 12 тижнів приймали телмісартан в дозі 80 і 160 мг, а також в комбінації з торасемідом, в кінці періоду спостереження достовірно знизився АТ, при цьому відмічений дозозалежний гіпотензивний ефект. У дослідженні MARVAL (diabetes study MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) було включено 332 хворих на ЦД II типу з АТ <180/105 мм рт.ст. і мікроальбумінурією [102]. Хворі були поділені на 2 групи: 169 хворих отримували валсартан в дозі 80 мг 1 раз на добу, 163 пацієнти – амлодипін 5 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози препаратів: валсартану – до 160 мг, амлодипіну – до 10 мг на добу з метою досягнення рівня АТ <135/85 мм рт.ст. Лікування тривало 24 тижні. Ефективність лікування визначали за гіпотензивним ефектом і зміною швидкості екскреції альбуміну з сечею. Встановлено, що антигіпертензивна ефективність препаратів, що вивчаються, була схожою, проте зниження мікроальбумінурії було достовірніше у хворих, які приймають валсартан. Це дослідження разом з результатами досліджень LIFE і SCOPE показало, що у осіб з порушеною толерантністю до глюкози можна досягнути також істотного зниження серцево-судинного ризику шляхом блокади РАС за допомогою валсартану.

Для оцінки ефективності телмісартану здійснювати протекцію органів-мішеней хворих з АГ і метаболічними порушеннями була прийнята програма Protection (Programme of

Research to show Telmisartan End-organ protection), яка включала наступні підпрограми: PRISMA – телмісартан vs раміприл, (АГ), SMOOTH – телмісартан + гідрохлортіазид vs валсартан + гідрохлортіазид (ЦД з ожирінням), INNOVATION – телмісартан vs плацебо (діабетична нефропатія), DETAIL – телмісартан vs еналаприл (діабетична нефропатія), AMADEO – телмісартан vs лозартан (діабетична нефропатія), VIVALDI – телмісартан vs валсартан (діабетична нефропатія) [103]. У дослідженні DETAIL порівнювали ефективність телмісартану та еналаприлу у хворих на ЦД II типу, АГ і альбумінурією після 5 років лікування, використовуючи в якості первинної кінцевої точки швидкість клубочкової фільтрації [104]. Результати дослідження показали, що зміни швидкості клубочкової фільтрації через 5 років лікування в групах телмісартану та еналаприлу були статистично недостовірні. Це дослідження також показало, що телмісартан в дозі 80 мг створює рівень ниркового захисту, схожий з ефектами інших сартанів, що було продемонстровано в інших трайлах: RENAAL (лозартан 100 мг), IRMA 2 (ірбесартан 300 мг), IDNT (ірбесартан 300 мг) [105].

У 18 центрах Чехії проведено дослідження з метою оцінки впливу телмісартану на контроль АТ і ниркову функцію у хворих з АГ і протеїнурією на тлі хронічної хвороби нирок [106]. До дослідження увійшли хворі з діабетичною нефропатією, хронічним гломерулонефритом, тубулоінтерстиціальним нефритом, полікістозом нирок та іншою патологією. Тривалість лікування склала 6 місяців. Телмісартан був призначений протягом 3 місяців в дозі 40 мг/добу, наступних 3 місяці – 80 мг/добу. Автори статті роблять висновок про те, що телмісартан ефективно і безпечно знижував АТ і контролював протеїнурію, незалежно від наявності ЦД у пацієнтів з протеїнурією, АГ і легкого і середнього ступенів тяжкості хронічної хвороби нирок. Антигіпертензивні та антипротеїнуричні ефекти телмісартану – найсприятливіші, якщо взяти до уваги участь в дослідженні пацієнтів з надмірною масою тіла і ожирінням та хронічною хворобою нирок, які вже отри-

мували велику антигіпертензивну терапію без достатнього контролю АТ.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II протидіють таким серцево-судинним чинникам ризику, як дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, схильність до тромбозів, які є частими супутниками ожиріння.

Зіставлення результатів лікування хворих з АГ і ЦД II типу впродовж 12 місяців телмісартаном, епросартаном і плацебо показало, що телмісартан асоціювався з достовірним і клінічно значущим зниженням рівня тригліцеридів після лікування порівняно з початковим рівнем. Зміни тригліцеридів при лікуванні епросартаном і плацебо були недостовірні [107].

У дослідженні TONI порівнювали ефект телмісартану і нісолдипіну або їх комбінацію на ендотелійзалежну дилатацію у хворих з АГ [108]. Через 6 тижнів лікування середній АТ достовірно знизився на 7 мм рт.ст. у групі телмісартану і на 8,2 мм рт.ст. у групі комбінованої терапії. Ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії достовірно підвищилася при терапії телмісартаном і комбінації препаратів, проте при лікуванні нісолдипіном не відмічено підвищення дилатації артерії.

У повідомленні, опублікованому в 2000 році, представлені дані про зниження фібриногену і чинника 1, що інгібує активність плазміногену під впливом лікування ірбесартаном [109]. Відомо, що у хворих з ожирінням збільшена тромбогенна активність [110, 111], що розширює коло показань для призначення цієї групи препаратів пацієнтам з надмірною масою тіла.

Таким чином, блокатори АТ₁-рецепторів володіють здатністю покращувати чутливість до інсуліну, знижувати рівень ліпідів крові, попереджати нові випадки ЦД, усувати або зменшувати прояви вже наявної діабетичної нефропатії, модифікувати ендотеліальну дисфункцію, що дає підставу для застосування їх у хворих на АГ з ожирінням.

7.4. Бета-адреноблокатори

Впровадження в клінічну практику β -адреноблокаторів на початку 60-х років ознаменувало собою старт нової ери в лікуванні серцево-судинних захворювань. Багато років ці препарати застосовуються для лікування ІХС, АГ завдяки їх антиішемічній, антиаритмічній і антигіпертензивній ефективності. Порівняно недавно сприятливі ефекти блокади адренорецепторів показані у хворих з серцевою недостатністю, і з 1991 року ці препарати включені в перелік обов'язкових засобів відповідно до стандартів надання медичної допомоги цій категорії хворих.

Відповідно до рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів значно розширені показання для призначення β -адреноблокаторів: дилатаційна кардіоміопатія, пролапс мітрального клапана, синдром подовженого інтервалу Q-T: аневризма аорти, що розширюється, операції на судинах, вагітні з АГ, хворі із мітральним стенозом і легеневою гіпертензією, суправентрикулярними або вентрикулярними аритміями [112].

З патофізіологічних позицій цілком логічно призначати β -адреноблокатори хворим на АГ з ожирінням, оскільки при такій поєднаній патології наголошується гіперактивація симпато-адреналової системи.

Механізми взаємовідношення ожиріння і АГ складні і не до кінця вивчені. Є вагомі докази, що активація симпато-адреналової системи відіграє ключову роль у розвитку АГ, що індукується ожирінням [112, 113, 114, 115]. В осіб з ожирінням виявляють підвищений рівень норадреналіну в плазмі і сечі, а також інші непрямі маркери симпатичної активації, хоча результати не завжди зіставні [116]. Оцінка функціонального стану симпато-адреналової системи на підставі використання прямих методів, таких, як мікронейрографія і метаболізм норадреналіну в периферичних тканинах, підтвердила адренергічну активацію у гіпертензивних і нормотензивних осіб з ожирінням [117, 118].

Артеріальна гіпертензія, що індукується ожирінням, виникає в результаті включення механізмів, спрямованих на відновлення енергетичного балансу. Відповідно до цієї гіпотези, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія стимулюють симпато-адреналову систему, тим самим збільшує термогенез з метою нормалізації енергетичного балансу. Активація симпато-адреналової системи викликає вазоконстрикцію, стимулює серцевий викид, збільшує реабсорбцію натрію, що сприяє розвитку АГ [119].

Таким чином, експериментальні і клінічні спостереження свідчать про роль симпато-адреналової активації в патогенезі АГ, що асоціюється з ожирінням. Цілком логічно припустити, що фармакологічна адренблокада повинна бути ефективною у цієї категорії хворих. Разом з тим, при призначенні β -адреноблокаторів для лікування АГ при ожирінні необхідно враховувати ряд положень. Перш за все, ця група препаратів гетерогенна, за своїми фармакодинамічними характеристиками, що впливає не тільки на ступінь зниження АТ, але і частоту додаткових ефектів. Є недостатня кількість досліджень, присвячених порівнянню фармакотерапії АГ у осіб з ожирінням і нормальною масою тіла. Необхідні рандомізовані контрольовані трайли з метою зіставлення ефективності адренергічної блокади з іншими терапевтичними стратегіями відносно зниження серцево-судинної захворюваності і смертності у гіпертензивних хворих з ожирінням і нормальною масою тіла.

Безперечне клінічне значення мають роботи, що вивчають антигіпертензивний ефект α - і β -адренергічної блокади у хворих на АГ з різною масою тіла. У дослідження M.R. Wofford і співавт. було включено 30 хворих на АГ з ІМТ ≥ 28 кг/м² і 9 хворих на АГ з ІМТ ≤ 25 кг/м² [120]. Пацієнтам було проведено добове моніторування АТ. Лікування впродовж тижня включало α -адренергічний блокатор доксазозин, що титрує до 4 мг в перший тиждень. У наступний тиждень до лікування був доданий бета-адренергічний блокатор атенолол у початковій дозі 25 мг в день із титрацією до 50 мг в день. Через місяць

після додавання атенололу всім пацієнтам було проведено повторне добове моніторування АТ. У обстежених хворих до початку лікування не було достовірних відмінностей в рівні САТ, ДАТ і середнього АТ, хоча в осіб з ожирінням була висока частота серцевих скорочень. Після лікування препаратами, блокуючими алрнергічну активність, гіпертензивні хворі з ожирінням мали достовірно нижчі показники САТ, середнього АТ, ніж хворі з нормальною масою тіла. Також у осіб з ожирінням відмічалася тенденція до нижчого рівня ДАТ, хоча не було виявлено різниці в частоті серцевих скорочень у двох групах хворих. Це дослідження показало, що АТ чутливіший до адренергічної блокади в осіб з ожирінням, ніж у осіб з нормальною масою тіла і підтверджує, що активація симпато-адреналової системи є важливим чинником в підтримці АГ при ожирінні.

Більше того, К. Masuo et al. повідомили, що особи з ожирінням резистентні у виявленні гіпотензивної відповіді при зниженні маси тіла, характеризуються більш вираженою симпато-адреналовою активністю, що робить цих пацієнтів цілком логічним об'єктом для адренергічної блокади [121].

Незважаючи на достатньо переконливий досвід, підтверджений як клінічними, так і експериментальними даними, до цієї групи препаратів прикута пильна увага фахівців. У науковій літературі з'являються статті з достатньо інтригуючими назвами, в яких висловлюються протилежні думки про доцільність використання β -адреноблокаторів у клінічній практиці.

Англійський учений D.G. Beevers в статті, опублікованій у 1998 році, об'єднав результати досліджень, в які були включені молоді і немолоді гіпертензивні пацієнти, що отримували β -адреноблокатори та діуретики [122]. На підставі даних про кінцеві точки, без розподілу хворих на вікові групи, автор робить висновок, який було винесено в назву статті: «Бета-блокада для гіпертензії: время делать привал». D.G. Beevers стверджує, що β -блокатори можуть бути небезпечними для багатьох хворих з артеріальною гіпертензією.

“...Пришло время пересмотреть показания для β -блокаторов британскому обществу гипертензии. Необходимы более новые и эффективные препараты”. Більш того, D.G. Beevers продовжувала обстоювати свою думку, базуючись на результатах дослідження ASCOT, де переважає комбіноване лікування амлодипіном і периндоприлом над атенололом і тiazидноподібним діуретиком бендрофлуметіазидом [123].

Назва публікації в журналі “Lancet” звучить категорично: «Конец эры β -блокаторов в лечении неосложнённой гипертензии». У цьому ж номері журналу опублікована стаття L. Lindholm et al. під назвою, яка має полемічний характер: «Должны ли β -блокаторы оставаться препаратами выбора в лечении первичной артериальной гипертензии?» [124]. Докладне висвітлення цього мета-аналізу з наведеними контраргументами представлено в статті Н.Н. Безюк [125].

Як контраст ствердження D.G. Beevers, L. Lindholm et al. звучать положення, висловлені J.M. Chruickshank (2000) в статті під не менш інтригуючою назвою: “Бета-блокаторы продолжают нас удивлять” [126]. Коментуючи статтю англійського ученого, J.M. Chruickshank вважає, “...я уверен, что немногие смогут согласиться с такой экстремальной точкой зрения”. На думку J.M. Chruickshank, інформація про β -адреноблокатори, яка нас «дивує», полягає в наступному:

а) значне зниження смертності при серцевій недостатності ішемічного і неішемічного генезу у хворих, що отримували ці препарати [127, 128, 129], і ці ефекти зумовлені селективною блокадою β_1 -рецепторів;

б) селективна β_1 -адреноблокада також ефективна як блокада АПФ в зменшенні захворюваності і смертності у хворих на ЦД II типу з АГ, що було показане в дослідженні UKPDS 39. Пацієнти в групі атенололу мали більші значення гліколізованого гемоглобіну порівняно з групою каптоприлу в перші 4 роки спостереження. В останні 4 роки спостереження не було відмінностей у глікемічному контролі і серцево-судинних результатах [130];

в) викликає інтерес спостереження в дослідженнях SOLVD, які показали, що β -блокатори, на відміну від еналаприлу, створювали ренопротективний ефект як в групі плацебо, так і в групі іАПФ [131];

г) не стільки інтригуючими, але достатньо важливими слід вважати результати досліджень, що показали значне зниження оперативної смертності і нефатальних подій у хворих після операції на судинах, і тих, які отримували бісопролол [132].

Необхідно пам'ятати, що адренергічна блокада є обгрунтованою з патофізіологічної точки зору для лікування АГ при ожирінні, проте деякі препарати з цієї групи можуть викликати збільшення маси тіла, що є одним з механізмів, який знижує чутливість до інсуліну в динаміці лікування. Цій проблемі присвячений систематизований аналіз англomовних статей з 1966 по 1999 рік, в яких використані терміни «адренергічні бета-антагоністи», «гіпертензія» і «рандомізовані клінічні трайли». Цей огляд опублікований в журналі Hypertension у 2001 році [133]. В цілому аналізовані трайли включали 7048 хворих, з них отримували β -адреноблокатор 3205 хворих. Вплив β -адреноблокаторів (атенолол, пропранолол, метопролол, ацебутолол) на масу тіла пацієнтів порівнювали з такими препаратами: каптоприл, амлодипін, хлорталідон, еналаприл, доксазозин, тiazидні діуретики, а також плацебо. Тривалість спостереження становила від 6 місяців до 10 років. Було встановлено, що в 7 із 8 трайлів маса тіла була більша до кінця спостереження у хворих, які отримували бета-адреноблокатори, ніж у контрольних групах. Середня різниця в масі тіла була 1,2 кг (від 0,4 до 3,5 кг). Характерно, що зміна маси тіла відмічалася при лікуванні β -адреноблокаторами у хворих протягом перших місяців лікування, а надалі не було різниці в динаміці маси тіла в дослідних і контрольних групах.

При зіставленні впливу на масу тіла різних β -адреноблокаторів отримані неоднозначні результати. У дослідженні S. Rossner et al. пропранол викликав збільшення маси тіла на 2,3 кг (3327 хворих), 3,0 кг (1893 хворих) впродовж 12 і 24 місяців відповідно [134]. Разом з тим, в дослідженні G. Berglund et al.

на фоні пропранололу маса тіла зменшилася на 0,6 кг, в контрольній групі з бендрофлуметіазидом – на 0,2 кг протягом 10-річного контрольованого трайлу [135]. При лікуванні атенололом маса тіла збільшилася від 0,6 кг [136] до 3,4 кг (UKPDS) [137]. Лікування метопрололом супроводжувалося приростом маси тіла від 0,5 кг [138] до 1,5 кг [139]. У рандомізованому контрольованому трайлі було виявлене достовірне збільшення маси тіла у хворих на АГ з ЦД в групі метопрололу на 1,2 кг порівняно з карведилолом – 0,2 кг ($p < 0,001$) [140]. Разом з тим, в дослідженні ARIC підвищення маси тіла у хворих, що лікуються блокаторами β -адренорецепторів, було ідентичним тому, що відмічали у хворих, які не отримували препарати [20].

Яким же чином β -адреноблокатори сприяють збільшенню маси тіла у хворих в процесі лікування? У більшості випадків ці ефекти здійснюються шляхом впливу на енергетичний гомеостаз. Ряд досліджень показали, що загальна витрата енергії може бути знижена на 4-9 % при лікуванні β -адреноблокаторами [141, 142]. У дослідженні I. Kunz et al. показано зниження на 12 % основного обміну у хворих на АГ з ожирінням, що отримували β -адреноблокатори порівняно з групою хворих, що приймали інші антигіпертензивні препарати [143]. A. Astrup et al. висловлюють думку про наявність компоненту термогенезу в скелетних м'язах, медійованого через β_2 -адренергічні рецептори і участь β_1 -адренергічних рецепторів у процесах термогенезу в інших тканинах [144]. Після β -адренергічної блокади на 25 % знижується відповідь термогенезу на змішану або збагачену вуглеводами їжу. Хоча термогенний ефект їжі складає відносно невелику частину денної витрати енергії (від 3 % до 10 %), проте різниця в ефектах на їжу протягом тривалого періоду може вносити істотний внесок у розвиток і/або прогресування ожиріння [145].

Крім прямих метаболічних ефектів β -адреноблокатори можуть також негативно впливати на енергетичний гомеостаз шляхом підвищення відчуття втоми і зниження настрою.

Бета-адреноблокатори можуть знижувати переносимість максимальних і субмаксимальних фізичних навантажень, що необхідно враховувати при призначенні цих препаратів фізично активним хворим з АГ.

В цілому ефекти β -адреноблокаторів знижувати витрачання енергії складають від 5 до 10 %, що відповідає 100-200 ккал/день. Проте цього достатньо для збільшення маси тіла на 1-3,5 кг, що спостерігається у хворих в процесі лікування. Хоча зміни маси тіла у хворих не є значними, проте встановлено, що існують індивідуальні відмінності в реакції на β -адреноблокатори. В американців етнічної групи Pima збільшення маси тіла зумовлене наявністю генетичної варіації β_3 -адренергічного рецептора, що асоціюється зі зниженням основного обміну [146]. Надалі з'явилися повідомлення про ефекти Trp 64 Arg мутації гена β_3 -адренорецептора на розподіл жиру, глікемічний контроль, інсулінорезистентність, масу тіла у хворих на ЦД II типу з ожирінням [147].

Встановлено, що β -адреноблокатори можуть селективно акумулювати абдомінальний жир, який чутливіший до катехоламінів, ніж периферичний жир [148]. Навіть відносно незначна зміна маси тіла може асоціюватися зі значними змінами депонування абдомінального жиру, тим самим приводячи до порушень обміну глюкози і ліпідів. Здатність β -адреноблокаторів порушувати метаболізм вуглеводів і підвищувати концентрацію тригліцеридів з одночасним зниженням ХС ЛПВЩ описано у ряді публікацій [149, 150]. Оскільки ці метаболічні порушення виникають у більшості хворих на АГ з ожирінням, дані препарати можуть проявляти несприятливі ефекти в цій підгрупі пацієнтів.

У повідомленні робочої групи з вивчення помірної АГ наведені побічні реакції при лікуванні хворих пропранололом і бендрофлуазидом: підвищення рівня тригліцеридів і ЛПНЩ, рівня глюкози натще, гліколізованого гемоглобіну й інсулінорезистентності [151]. У хворих на АГ з ожирінням і дисліпідемією виявлено порушення толерантності до глюкози в динаміці лікування атенололом [152].

Ретельний аналіз публікацій, присвячених впливу антигіпертензивної терапії на глікемічний контроль, представлено у статті P.A. Sarafidis, G.L. Bakris [153]. У статті проведено аналіз результатів досліджень, які опубліковані до 2005 року. Ключовими словами для вибору статей були: β -адреноблокатори, глюкоза, глікемічний контроль, чутливість до інсуліну, інсулінорезистентність. У клінічних дослідженнях, в яких використано еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест як найбільш точний для визначення чутливості до інсуліну, встановлено зниження даного показника при лікуванні традиційними β -блокаторами чи неселективним пропранололом [154] або селективним атенололом і метопрололом [155]. Цей несприятливий вплив β -адреноблокаторів на чутливість до інсуліну проявляє прямий негативний ефект на глікемічний контроль у пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД. У молодих хворих на АГ із зайвою масою тіла на тлі лікування метопрололом відмічено підвищення концентрації тригліцеридів і зниження ХС ЛПВЩ [156].

Такі результати привели до дискусії, яка розгорнулася в середовищі вчених і клінічних практиків з приводу доцільності використання β -адреноблокаторів при метаболічному синдромі й ожирінні зокрема. Це можна інтерпретувати тим, що, за результатами рандомізованих клінічних досліджень, відбувається екстраполяція ефектів окремого препарату на весь клас адреноблокаторів, при цьому не береться до уваги те, що дані препарати надзвичайно гетерогенні фармакологічно і володіють контрастними метаболічними ефектами.

Відповідно до класифікації існують три найбільш важливих ознаки β -адреноблокаторів: селективність, внутрішня симптоматична активність і розчинність в жирах [157]. Селективність препарату визначається його здатністю блокувати певний тип β -адренорецептора. Незважаючи на те, що в серці є як β_1 - так і β_2 -адренорецептори, співвідношення їх складає 4:1, тому препарати, що вибірково блокують β_1 -адренорецептори, називають бета-1 селективними. Одним із параметрів, що відображає β_1 -селективність, є співвідношення констант

пригнічення β_1 - і β_2 -рецепторів. При використанні методики радіолігандного зв'язування в міокарді людини виявлено, що найбільшою селективністю для β_1 -адренергічних рецепторів vs β_2 -рецепторів володіє небіволол 40,7, бісопролол 15,6, метопролол 4,2, карведилол 0,73 і буцинолол 0,49 [158].

Бета-адреноблокатори захищають серце від надмірної адренергічної активності, зменшуючи частоту серцевих скорочень, серцевий викид, проявляючи антиішемічний і антиаритмічний вплив, тим самим забезпечуючи кардіопротекцію. Антигіпертензивний ефект визначається здатністю блокаторів β_1 -рецепторів зменшувати активність реніну і периферичний судинний опір.

Блокатори β_1 - і β_2 -адренорецепторів відносять до неселективних. Блокуючи β_1 -адренорецептори, вони проявляють негативну інотропну, хронотропну, дромотропну дію, а блокуючи β_2 -адренорецептори, підвищують тонус бронхів, периферичних судин, тонус і перистальтику кишечника. Неселективні блокатори адренорецепторів (пропранолол, соталол, тимолол), таким чином, мають ряд екстракардіальних впливів, які обмежують їх застосування у хворих з бронхіальною астмою і хронічними обструктивними захворюваннями легенів. Стимуляція β_2 -адренорецепторів сприяє дилатації бронхів. Неселективні β -адреноблокатори і β_1 -адреноблокатори з низькою селективністю викликають збільшення резистентності дихальних шляхів, аж до розвитку клінічної картини бронхоспазму в результаті посилення ролі бронхоконстрикторних чинників. Препарати першої групи (селективні β_1 -адреноблокатори) мають такі переваги: рідше викликають брадикардію, зниження скоротливої здатності міокарда, явища бронхоспазму, підвищення загального периферичного опору. Проте співвідношення блокади β_1 - і β_2 -адренорецепторів великою мірою залежить від дози і концентрації препарату.

До представників β -адреноблокаторів відносять також препарати, які володіють додатковими фармакологічними особливостями, що проявляються вазодилатацією в резуль-

таті блокади α_1 -адренорецепторів (карведилол), стимуляцією утворення оксиду азоту (небіволол).

Фармакологічні відмінності β -адреноблокаторів не дозволяють говорити про класові ефекти цієї групи препаратів. Антигіпертензивна активність селективних і неселективних β -адреноблокаторів істотно не відрізняється, проте є певні відмінності у фізіологічних впливах, що визначає вибір препарату «усередині класу» для хворих з метаболічним синдромом.

Оптимальним вважається препарат, який не чинить несприятливого впливу на метаболізм вуглеводів і ліпідів. Абсолютно встановленим є факт, що селективна блокада β_1 -рецепторів не супроводжується негативними ефектами відносно обміну глюкози і ліпідів, оскільки протидіє підвищеному рівню норадреналіну, який відображає активацію симпатико-адреналової системи при АГ. Хронічно високий рівень норадреналіну визначається також при ЦД II типу із синдромом інсулінорезистентності. Одним з ефектів високого рівня норадреналіну є стимуляція β_1 -адренорецепторів, що приводить до некрозу кардіоміоцитів і пошкодження стінки коронарних артерій, де переважають β_1 -адренорецептори. Стимуляція β_1 -адренорецепторів також супроводжується посиленням продукуванням реніну в юстагломерулярному апараті нирок, викликаючи збільшення продукції ангіотензину II, що приводить до АГ, підвищення внутрішньогломерулярного тиску і ризику розвитку нефропатії. Ангіотензин II, у свою чергу, індукує вивільнення норадреналіну, і, таким чином, замикається «порочне коло». Цей цикл може бути перерваний блокадою β_1 -адренорецепторів, тим самим знижуються або елімінуються побічні ефекти. Ці положення обґрунтували призначення селективних β_1 -адреноблокаторів для лікування АГ у хворих на ЦД II типу.

Отже, адреноблокатори мають внутрішньокласові відмінності, що визначають дію на стан інсулінорезистентності. Так, встановлено, що підвищують чутливість до інсуліну: целіпролол на 35 %, карведилол на 13 %; зменшують чут-

ливість до інсуліну: метопролол на 21 %, атенолол на 22 %, пропранолол на 33 %. Таким чином, β_1 -адреноблокатори третьої генерації (карведилол) знижують інсулінорезистентність, тоді як «старі» препарати (пропранолол, атенолол, метопролол) – підвищують. Ці факти необхідно враховувати при виборі даних препаратів для лікування хворих на АГ з порушеною толерантністю до глюкози і клінічною симптоматикою ЦД [159].

Сприятливі ефекти β -селективної блокади отримали переконливу доказову базу при використанні препарату “бісопролол”, селективність якого досить висока [160]. При тривалому застосуванні бісопролол не викликає достовірних змін ХС ЛПВЩ на тлі ефективного зниження АТ [161]. Цей факт виявлено ще в 1987 році, коли було показано, що зміна ліпідів крові при застосуванні високоселективного β_1 -адреноблокатора бісопрололу мінімальна або зовсім відсутня [162]. При постійному прийманні бісопрололу понад 5 років не виявлено достовірного збільшення загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПНЩ у хворих на АГ [163]. Бісопролол і целіпролол, два високоселективних β_1 -адреноблокатори, у спостереженні R. Fogari et al., не впливали на рівень загального холестерину і ХС ЛПНЩ [164]. Завдяки високій β_1 -селективності бісопролол не впливає на обмін глюкози при лікуванні хворих на АГ, тому може бути використаний для лікування навіть за наявності супутнього ЦД, оскільки в цих випадках не потрібні моніторинг і зміна дози пероральних антидіабетичних препаратів [165].

У нашому дослідженні після лікування хворих на АГ бісопрололом не було виявлено достовірних змін рівня глюкози в плазмі крові натще порівняно з початковим рівнем [166]. Нейтральний ефект бісопрололу на обмін глюкози доведений в дослідженні на здорових добровольцях [167]. Мета дослідження полягала в оцінці метаболічної відповіді на інсулін на тлі приймання різних β -блокаторів або плацебо, прийнятих перорально за 3 год до ін'єкції гормону. Встановлено, що метаболічна реакція при прийманні 10 мг бісопрололу не

відрізнялася від такої при прийманні плацебо. Тривалість гіпоглікемічної фази не була збільшена, і не виявлено змін концентрації лактату в сироватці крові порівняно з групою плацебо.

У подвійному сліпому дослідженні 20 пацієнтів з АГ і ЦД II типу вивчали клінічні й метаболічні ефекти 10 мг біспрололу впродовж двох тижнів. Група порівняння представлена хворими з аналогічною патологією, які приймали плацебо [168].

Як відомо, хворі літнього віку мають підвищену чутливість до препаратів, що проявляється значно більшою кількістю побічних ефектів, ніж у молодих. У дослідженні T. Haneda et al. не встановлено достовірного впливу лікування біспрололом на рівень глюкози й інсуліну в плазмі крові при проведенні перорального тесту з навантаженням [169].

Цілеспрямоване дослідження ефективності біспрололу (біпролол, ЗАТ НПЦ, «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) було проведено у 45 пацієнтів з ГХ і метаболічним синдромом, який верифікували згідно з критеріями IDF [170]. У 22 хворих був супутній ЦД II типу, який асоціювався з розвитком інсулінорезистентності. До другої групи увійшли 23 хворих, у яких не було виявлено порушення вуглеводного обміну й інсулінорезистентності. Пацієнти приймали біспролол в індивідуально підібраній дозі 5-10 мг/добу. До лікування і через 3 місяці оцінювали показники вуглеводного і ліпідного обміну. У хворих обох груп не виявлено достовірних змін рівнів глюкози й інсуліну натще в динаміці лікування. У хворих на ЦД не виникало необхідності в підвищенні дози пероральних цукрознижувальних препаратів. Не було відмічено несприятливого впливу на тканинну чутливість до інсуліну, доказом чого була відсутність динаміки показників НОМА-індексу з початковими значеннями. Практично не виявлено змін рівнів тригліцеридів, ХС ЛПНЩ в сироватці крові хворих при застосуванні біспрололу протягом 3 місяців.

Представником класу β -адреноблокаторів є карведилол, що забезпечує блокаду трьох груп адренергічних рецепторів:

α_1 , β_1 , і β_2 , що визначає універсальні властивості вазо- і кардіопротекції. Карведилол – неселективний β -адреноблокатор і селективний α_1 -адреноблокатор [171]. Співвідношення β_1 -блокуючого потенціалу до α_1 -блокувального потенціалу складає 7,6:1 в дозі 50 мг.

Ефекти від комбінованої α_1 - і β -адренорецепторної блокади при застосуванні карведилолу полягають у зменшенні системного і периферичного опору судин у зв'язку з можливістю впливати на α_1 -залежну вазоконстрикцію. Симпатична α_1 -блокада забезпечує поліпшення ниркового кровотоку і гальмування процесів гіпертрофії міокарда, оскільки ці процеси опосередковані α_1 -адренорецепторами. Карведилол – унікальні ліки в кардіології з різноманітним терапевтичним потенціалом [172]. Головними молекулярними мішенями є адренорецептори мембран (β_1 , β_2 , і α_1), реакційнодатні форми калію й іонні канали (K^+ і Ca^{2+}). Карведилол забезпечує сприятливі гемодинамічні ефекти завдяки збалансованій адренорецепторній блокаді, яка викликає зниження серцевого викиду в поєднанні з периферичною вазодилатацією.

У науковій літературі є нечисленні роботи, які висвітлюють вплив карведилолу на метаболізм ліпідів, глюкози, й поодинокі роботи, що аналізують зміни маси тіла хворих на АГ в динаміці лікування. Обстежували 250 пацієнтів з АГ і дисліпідемією (ХС ЛПВЩ <1,03 ммоль/л, загальний холестерин – 5,17-9,05 ммоль/л, тригліцериди – 2,26-5,64 ммоль/л) [173]. Після 4-тижневого періоду плацебо хворі були рандомізовані в групи з карведилолом 25-50 мг/добу або каптоприлом 25-50 мг/добу на 6 місяців. Після лікування в обох групах виявлені сприятливі ефекти відносно ліпідів сироватки. Зміни показників у групах карведилолу і каптоприлу були такі: підвищення ХС ЛПВЩ на 11 і 8 %; зниження загального холестерину на 11 і 10 %; ХС ЛПНЩ на 16 і 12, і тригліцеридів на 13 і 14 %. Поліпшення метаболізму ліпідів у хворих, лікованих карведилолом, автори пояснюють α_1 -блокувальними властивостями препарату. Під час активного лікування виявлено зменшення маси тіла на 1,5 кг (карведилол) і 1,4 кг (каптоприл).

У дослідження включено 45 хворих на ЦД II типу й АГ, які були рандомізовані в групи лікування карведилолом і атенололом впродовж 24 тижнів. [174]. Встановлено, що зміни САТ, ДАТ, індексу маси лівого шлуночка були аналогічними в групі карведилолу й атенололу. Рівні глюкози натще й інсуліну зменшилися після лікування карведилолом і збільшилися після лікування атенололом. У групі хворих з карведилолом, порівняно з атенололом, мали місце зменшення інсуліну після навантаження глюкозою, зниження рівня тригліцеридів, збільшення рівня ЛПВЩ і зниження пероксидації ліпідів. Автори роблять висновок, що карведилол має перевагу в лікуванні АГ у хворих на ЦД, оскільки покращує метаболізм глюкози і ліпідів, знижує перекисне окиснення ліпідів.

Рандомізоване, подвійне-сліпе, з паралельними групами дослідження GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) проводили з 2001 по 2004 рік у 205 центрах США із включенням 1235 учасників віком 36-85 років з АГ (>130/80 мм рт.ст.) і ЦД II типу (гліколізований гемоглобін 6,5-8,5 %), які отримували блокатори РАС [175]. Мета дослідження полягала в порівнюванні ефекту β -адреноблокаторів з різним фармакологічним профілем на глікемічний і метаболічний контроль у хворих на АГ і ЦД, які одержують препарати, що блокують РАС. Тривалість дослідження склала 35 тижнів. Учасники дослідження після рандомізації отримували карведилол (6,25-25 мг) і метопролол тартат (50-200 мг) двічі на день. З метою досягнення цільового рівня додавали гідрохлортіазид або дигідропіридинний антагоніст кальцію. Встановлено, що тривалість лікування була довшою в групі карведилолу (155 днів) порівняно з метопрололом (147 днів) у зв'язку з припиненням лікування через виникнення побічних ефектів на тлі метопрололу. Середня доза для досягнення цільового рівня для карведилолу склала 17,5 мг двічі на день і 128 мг для метопрололу з таким же режимом приймання. Не було змін у групах при оцінці необхідності включати додатковий препарат для лікування. Лікування карведилолом не супроводжу-

валосся зміною гліколізованого гемоглобіну до кінця спостереження, тоді як метопролол підвищував цей показник. У зв'язку з погіршенням глікемічного контролю в групі метопрололу були виключені з дослідження 2,2 % учасників, у групі карведилолу – 0,6 %. Індекс НОМА знизився в групі карведилолу і підвищився в групі метопрололу. Метопролол підвищив рівень тригліцеридів, карведилол не проявив ефекту. Змін рівня ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ не було виявлено в обох групах. Трьох пацієнтів (0,4 %) виключили з дослідження у зв'язку з гіпоглікемією. Брадикардія частіше зустрічалася на тлі метопрололу, ніж карведилолу. Разом із цим, проведено порівняльний аналіз серцево-судинних захворювань у двох групах. У групі карведилолу в 6 учасників зареєстровано 7 кардіальних змін, серед яких 2 інфаркти міокарда, в групі метопрололу – в 7 учасників кардіальні зміни, серед яких 1 інфаркт міокарда. Жоден з учасників у групі карведилолу не мав ускладнень з боку респіраторної системи на противагу до 7 епізодів у 6 учасників у групі метопрололу. Таким чином, дослідження GEMINI було першим, яке порівняло вплив двох різних β -адреноблокаторів на глікемічний контроль та інші серцево-судинні чинники.

Карведилол зменшує серцево-судинний ризик, стабілізує гліколізований гемоглобін, покращує інсулінорезистентність, що було показано при проведенні еуглікемічного клемп-тесту в дослідженні D. Guigliano et al. [174].

Карведилол відрізняється від інших представників цього класу наявністю карбазольної групи, що дозволяє зв'язувати супероксидний аніон, проявляючи властивості антиоксиданта, і зберігати біодоступність NO [176]. Показана можливість корекції дисфункції ендотелію на тлі застосування карведилолу в пацієнтів з ІХС [177]. Лікування карведилолом в дозі 50 мг/добу впродовж 2-х місяців зменшувало прояви дисфункції ендотелію – покращувало ендотелійзалежну вазодилатацію при проведенні проби з реактивною гіперемією в плечовій артерії хворих із стабільною стенокардією напруги, при цьому зменшувалась кількість дієнових

кон'югат, малонового діальдегіду, збільшувалася активність супероксиддисмутази.

Істотною терапевтичною мішенню при ожирінні є ендотеліальна дисфункція, яка являє собою інтегральний показник при інсулінорезистентності незалежно від рівня глікемії. Інсулін проявляє гемодинамічні ефекти завдяки вазодилатуючій дії, безпосередньо визначає судинний тонус, функцію ендотелію, оскільки вивільнює деякі активні речовини, зокрема NO. В умовах інсулінорезистентності відбувається втрата вазодилатуючих властивостей інсуліну, зменшується продукція ендотеліального фактора росту, знижується біодоступність NO, що приводить до ендотеліальної дисфункції і АГ, яка, у свою чергу, сприяє посиленню інсулінорезистентності, підвищенню судинної реактивності й прогресуванню макросудинних ускладнень. Інсулін відіграє ключову роль у синтезі NO в ендотелії, визначаючи вазодилатацію. Розуміння ролі інсуліну в регуляції тонузу судин і їх дисфункції в умовах інсулінорезистентності представлено в статті A.D. Baron зі своєю назвою «Інсулін і судини – старі актори, нові ролі» [178].

Не викликає сумніву наявність ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ з інсулінорезистентністю, тому значну перевагу для лікування хворих на АГ з метаболічними порушеннями, включно ожиріння, має β -адреноблокатор небіволол, що володіє високою селективністю, яка перевищує таку всіх інших препаратів цієї групи [179, 180]. Небіволол ефективний як монотерапія у 70 % хворих, проявляє пролонговану дію, що дозволяє приймати його 1 раз на добу, не вимагається титрація дози, найбільш оптимальною вважають дозу 5 мг/добу [181, 182]. Перевагою небівололу є його здатність стимулювати синтез сильної вазодилатуючої речовини оксиду азоту, продукція якого знижена у хворих з ожирінням [183].

Вплив небівололу на компоненти метаболічного синдрому вивчали у відділі системних гіпертензій Інституту клінічної кардіології ім. А.Л. М'яникова, РФ, Москва [184]. У дослідженні було включено 20 хворих з АГ і надмірною масою тіла, які

приймали як монотерапію небіволол в дозі 5 мг/добу протягом 24 тижнів. До початку дослідження і через 6 місяців терапії виконували: добове моніторування АТ, біохімічне дослідження показників ліпідного профілю, глюкози, інсуліну і С-пептиду в плазмі крові натще і через 2 год після перорального прийняття 75 г глюкози. Встановлено, що лікування небівололом не приводило до погіршення обміну глюкози ліпідів. Рівень глюкози, який визначали натще, практично не змінювався, рівень інсуліну й індекс інсулінорезистентності недостовірно знизився, було відмічено достовірне зменшення С-пептиду. При тривалому лікуванні небівололом практично не змінювався рівень загального холестерину і ЛПВЩ, а рівень тригліцеридів достовірно знизився.

Ефективність небівололу відносно серцевої недостатності аналізували в дослідженні SENIORS (the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), яке включало 2128 хворих із серцевою недостатністю, старших 70 років, переважно чоловіків, третина з них мала дисфункцію систоли [185]. Більшість хворих отримували іАПФ, діуретики, 40 % – дигоксин, 25 % – антагоністи альдостерону. Встановлено, що небіволол значно знижував ризик випадків смертності й госпіталізації, зумовленої серцево-судинною патологією. Ефект проявлявся вже через 6 місяців лікування і був переконливішим при тривалому лікуванні. Таким чином, небіволол ефективний і добре переноситься хворими літнього віку із серцевою недостатністю.

Розглядаючи вплив β -адреноблокаторів у контексті метаболічного синдрому, слід звернути увагу на ряд питань, які потрібно вирішити. Перш за все, недостатньо інформації про фізіологічні властивості β -адреноблокаторів відносно метаболічних процесів у жировій і м'язовій тканині. Відсутні дослідження, присвячені вивченню кінцевих точок, які могли б порівняти протективні властивості β -адреноблокаторів та інших антигіпертензивних препаратів в осіб з ожирінням.

Нечисленні дослідження, що аналізують специфічні ефекти зміни маси тіла в термінах якості життя і захворюваності. Наявні в науковій літературі відомості про зміну маси тіла в результаті використання різних антигіпертензивних препаратів досить обмежені й суперечливі. Необхідно підкреслити, що відсутні дані про порівняльні ефекти селективних і неселективних β -адреноблокаторів на параметри енергетичного метаболізму в осіб з АГ і ожирінням. Це вкрай важливо для науково обгрунтованого призначення β -адреноблокаторів пацієнтам з метаболічними порушеннями. Необхідно брати до уваги те, що певна складова термогенезу, модульована САС, можливо, опосередкована атипovими β -адренергічними рецепторами, проте абсолютно недостатньо інформації про можливі впливи β -адреноблокаторів на енергетичний метаболізм, залежний від цих рецепторів, тим більше необхідний облік генетичних впливів.

Таким чином, β -адреноблокатори, що мають ряд загальних класових ефектів, проте розрізняються між собою за деякими фізіологічними ефектами. Внутрішньокласові відмінності виразно проявляються за впливом на метаболізм ліпідів і вуглеводів, порушення яких є складовими метаболічного синдрому. Головним критерієм вибору β -адреноблокаторів при АГ у поєднанні із синдромом інсулінорезистентності слугує селективність препарату, отже, не викликає сумніву використання їх для лікування хворих на АГ з ожирінням за наявності абсолютних показань, перш за все, супутньої ІХС, серцевої недостатності, тахікардії. При АГ з метаболічними порушеннями обгрунтовано і патогенетично виправдано призначення високоселективних адреноблокаторів з додатковими вазодилатуючими властивостями. Блокада β_1 -адренорецепторів є активним компонентом серцево-судинного захисту. Для лікування молодих хворих на АГ з неускладненим перебігом повинна бути альтернативна схема.

7.5. Антагоністи кальцію

Антагоністи кальцію, блокуючи внутрішньоклітинну міграцію іонів кальцію в гладком'язові клітини і кардіоміоцити, призводять до зниження АТ завдяки зменшенню периферичного судинного опору. Антагоністи кальцію володіють кардіопротекторним ефектом, який реалізується за допомогою поліпшення перфузії міокарда, зменшення потреби міокарда в кисні, зниження утворення вільних радикалів і перевантаження кардіоміоцитів іонами кальцію, що приводить до регресії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і поліпшення клінічного стану хворих [186]. На додаток до цього, дигідропіридонові антагоністи кальцію стимулюють натрійурез і, відповідно, логічно показані хворим з ожирінням. Антагоністи кальцію є метаболічно нейтральними, що проявляється відсутністю впливу на пуриновий, вуглеводний, ліпідний і електролітний обмін. Крім того, антагоністи кальцію мають і інші позитивні допоміжні властивості. Вони покращують реологічні властивості крові, знижують агрегацію тромбоцитів, гальмують прогресування атеросклерозу внаслідок поліпшення ендотеліальної дисфункції завдяки зменшенню впливу ендотеліну-1 і покращення ендотеліозалежного розслаблення. Для призначення антагоністів кальцію хворим з ожирінням є спеціальні показання. Перш за все, ці препарати не викликають метаболічних порушень, що знайшло підтвердження в дослідженні ARIC, відповідно до результатів якого призначення антагоністів кальцію не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку ЦД [187].

Пріоритетним є використання антагоністів кальцію тривалої дії. Дигідропіридинові похідні короткої дії можуть чинити негативну дію на перебіг АГ. Є дані про збільшення ризику інфаркту міокарда і підвищення смертності в осіб літнього віку при їх застосуванні. Українське товариство кардіологів (наказ МОЗ № 247 від 10.08.1998 р.) рекомендує ніфедипін короткої дії в добовій дозі 20-120 мг для купірування гіпертензивного кризу.

Враховуючи метаболічні та натрійуретичні ефекти, можна вважати, що антагоністи кальцію доцільно призначати при

ожирінні. Проте нечисленні дослідження показали, що ці препарати менш ефективні у цієї категорії хворих [188].

При дослідженні ніфедипіну короткої дії було виявлено достовірне зниження чутливості до інсуліну. Ці дані можна інтерпретувати тим фактом, що ніфедипін короткої дії рефлекторно викликає активацію симпатичної нервової системи, підвищуючи частоту серцевих скорочень і знижуючи чутливість до інсуліну.

Дана точка зору надалі підтримана дослідженням, в якому було показано, що ніфедипін в пролонгованій формі достовірно покращував чутливість до інсуліну.

Спеціальні показання виправдовують призначення хворим з ожирінням антагоніста кальцію негідропіридонового ряду – верапамілу, оскільки цей препарат зменшує частоту серцевих скорочень і рекомендується у тому випадку, якщо необхідно уникнути β -адреноблокатора [189]. Крім того, верапаміл не тільки не викликає рефлекторну активацію, а навіть може пригнічувати симпато-адреналову систему [190]. На додаток, верапаміл може усувати гіперфільтрацію і мікроальбумінурію [191], які часто виявляють у хворих з метаболічним синдромом.

Високою тканинною селективністю і покращеним фармакологічним профілем характеризуються антагоністи кальцію дигідропіридонового ряду третього покоління – лацидипін, амлодипін і лерканідипін. Даним препаратам властиве повільне проникнення в ліпідний біошар клітинних мембран, де відбувається взаємодія з клітинними каналами. Цим пояснюється поступовий початок антигіпертензивної дії. Окрім того, завдяки тривалому періоду напівжиття в плазмі крові, лацидинін, амлодипін і лерканідипін діють впродовж 24-32 год, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу. Антагоністи кальцію третього покоління відзначаються високою ліпофільністю і тканинною селективністю, завдяки якій вони практично не впливають на скоротність міокарда, функцію синусового вузла і атріовентрикулярну провідність. Антагоністи кальцію тривалої дії проявляють виражену антишемічну й антиангінальну дію в резуль-

таті дилатації коронарних судин. Разом із вазодилатацією периферичних артерій, має місце судинорозширювальна дія мозкових, ниркових артерій. Лерканідипін викликає зворотний розвиток м'язового шару судинної стінки, збільшує просвіт резистивних артерій і послаблює ендотеліальну дисфункцію.

Встановлені антиатерогенні ефекти антагоністів кальцію тривалої дії, що знайшло підтвердження як в експериментальних, так і в клінічних, епідеміологічних дослідженнях. У великих контрольованих дослідженнях (NORDIL, INSIGHT, PREVENT, CAMELOT, ELSA) переконливо показано, що антагоністи кальцію ефективно запобігають розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих ГХ.

Лерканідипін не чинить істотного впливу на ліпідний склад крові, проте в експериментальних дослідженнях він попереджує розвиток атеросклерозу [192]. У хворих з ЦД він не проявляє несприятливого впливу на рівні глюкози, а за деякими спостереженнями, викликає незначне, але статично достовірне зниження рівнів глюкози натще і концентрації гліколізованого гемоглобіну [193, 194].

Отже, враховуючи властивості антагоністів кальцію здійснювати кардіо- і вазопротекцію, відсутність впливу, а в ряді випадків сприятливі ефекти відносно профілю ліпідів і глюкози, антагоністи кальцію третього покоління показані хворим з метаболічним синдромом. На жаль, ефекти препаратів на масу тіла недостатньо вивчені.

7.6. Альфа-адреноблокатори

Альфа-адреноблокатори є безпечними й ефективними препаратами для зниження АТ з певним переважанням призначення хворим з дисліпідемією і порушеною толерантністю до вуглеводів. У зв'язку з відсутністю несприятливих метаболічних впливів, α -адреноблокатори показані хворим на ЦД. Є обмежена інформація про застосування α -адреноблокаторів у

хворих з ожирінням. У 1988 році опубліковані дані про підвищення чутливості до інсуліну у хворих на АГ з ожирінням під впливом лікування празозином [195]. Проте результати дослідження ALLHAT ставлять під сумнів доцільність використання доксазозину у хворих з ожирінням, оскільки, порівняно з хлорталідомом, пацієнти, ліковані доксазозином, мали 25 % підвищення ризику серцево-судинних захворювань, включаючи збільшення в 2 рази числа випадків серцевої недостатності. Проте в дослідженні TOMHS доксазозин проявив найбільш сприятливий ефект на показники ліпідного профілю порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (табл. 7.3) [196].

Таблиця 7.3

Результати дослідження TOMHS

Препарат	Δ АТ мм рт.ст.	Δ Маса міокарда ЛШ за 48 міс., г	Δ ХС ЛПНЩ, мг/дл	Δ ХС ЛПВЩ, мг/дл
Амлодипін	-15,6/-12,9	-28,0	-5,1	+2,0
Ацебутолол	-17,0/-13,1	-32,0	-10,6	+0,2
Доксазозин	-14,2/-11,7	-24,3	-11,3	+2,4
Хлорталідон	-17,7/-12,3	-34,7	-3,6	+2,1
Еналаприл	-14,7/-11,5	-24,5	-5,9	+2,6
Плацебо	-9,1/-8,6	-31,0	-3,6	+1,4

Примітка: Δ – відхилення від початкових значень.

У хворих на АГ, як правило, серцевій недостатності передує гіпертрофія лівого шлуночка, яка разом зі зниженою фракцією викиду зазвичай спостерігається також при АГ, що асоціюється з ожирінням.

7.7. Антигіпертензивні препарати центральної дії

Антигіпертензивні препарати центральної дії або симпатолітики пригнічують активність симпато-адреналової системи. До препаратів першого покоління відносять резерпін і метилдофу (табл. 7.4). Резерпін зменшує вміст нейромедіатора

Таблиця 7.4
 Препарати центральної дії, що впливають на судиннорухові центри головного мозку

Назва	Механізм дії	Ефекти	Побічні дії	
Перше покоління	Резерпін	Зменшує рівень нейромедіаторів серотоніну, норадреналіну, дофаміну в тканинах мозку, а також в центральних і периферичних нейронах	Знижує периферичний судинний опір, зменшує серцевий викид, ЧСС	<ul style="list-style-type: none"> – Депресія – Затримка натрію і води – Підвищений ризик виникнення раку молочної залози – Седативний ефект – Зниження лібідо – Ураження печінки
	Метилдофа (долегт, альдомет)	Агоніст α_2 -адренорецепторів у вентролатеральній зоні довгастого мозку. Блокада потоку симпатичних імпульсів із ЦНС		
Друге покоління	Клонідин (клофелін, гемітон, капатресан)	Агоніст α_2 -адренорецепторів, знижує активність САС на рівні вентролатеральної зони довгастого мозку.	Знижує периферичний судинний опір, зменшує серцевий викид	<ul style="list-style-type: none"> – Сухість в роті – Рикошетна АГ – Брадикардія
	Гуанфацин (естулік, гуанабенз)			

норадреналіну, дофаміну і серотоніну в центральних та периферичних нейронах, хоча велика частина антигіпертензивного ефекту опосередковується центральною нервовою системою.

Препарат знижує периферичний судинний опір і серцевий викид, а також частоту серцевих скорочень, проте він здатний викликати седативний ефект, депресію, а також затримку води і натрію, має коротку тривалість дії, у зв'язку з чим в даний час не застосовується для лікування хворих на АГ.

Метилдофа діє як агоніст адренорецепторів у вентролатеральній зоні й інгібує потік симпатичних імпульсів із центральної нервової системи. Метилдофу (допегіт, альдомет) застосовують для лікування АГ у вагітних, оскільки доведена його безпека. Разом із тим, метилдофа викликає набряки, седативний ефект, зниження лібідо, що обмежує спектр показань.

До симпатолітиків третього покоління відносять препарат моксонідин, який є агоністом імідазолінових рецепторів [197].

Історія вивчення цього напрямку почалася в 1984 році, коли було висловлено припущення про існування специфічних рецепторів, відмінних від класичних адренорецепторів. Р. Bousquet et al., використовуючи мікроін'єкційну техніку і стереотаксичний метод, виявили в ростральній частині вентролатерального відділу довгастого мозку високоафінні рецептори, що розпізнають речовини групи імідазолінів, але не речовини групи катехоламінів. Існування специфічних рецепторів дало підстави для пояснення механізму гіпотензивного ефекту препаратів групи клонідину, обумовленого впливом на імідазолінові рецептори, тоді як побічні ефекти спричинені залученням α_2 -адренорецепторів [198].

Надалі імідазолінові рецептори були виявлені в тканині нирок, адреналових хромафінних клітинах, бета-клітинах підшлункової залози. У 1994 році виділені I_1 і I_2 підтипи імідазолінових рецепторів і представлені їх характеристики. Імідазолінові I_1 -рецептори були визначені як самостійний підтип рецепторів на підставі характерної локалізації і наявності достовірної кореляції між зв'язуванням агоністів і роз-

витком функціональної відповіді. Було встановлено, що I_1 -імідазолінові рецептори залучаються до деяких фізіологічних регуляторних процесів і патологічних станів. Показано, що імідазоліни знижують АТ, коли їх вводять у вентролатеральний відділ довгастого мозку, який є ключовим центром потоку симпатичних імпульсів із центральної нервової системи. Агоністи імідазолінових I_1 -рецепторів проявляють високовибірну центральну симпатолітичну дію, механізм якої полягає в зниженні міокардіальних і ниркових барорефлекторних реакцій, а також підвищенні парасимпатичної барорефлекторної чутливості міокарда. Периферичні імідазолінові I_1 -рецептори в підшлунковій залозі й нирках можуть регулювати секрецію інсуліну і виділення натрію із сечею.

Стимуляція центральних імідазолінових рецепторів (специфічні агоністи або електрична стимуляція) призводить до зниження АТ через ключові механізми виникнення і підтримки АГ, індукованої гіперсимпатикотонією, причому за опосередкований через центральну нервову систему гіпотензивний ефект відповідають саме I_1 -рецептори [199].

Терапевтичні можливості агоністів імідазолінових рецепторів полягають в активній участі в контролі АТ. Таким чином, агоністи імідазолінових рецепторів є новою генерацією препаратів, що діють на центральну нервову систему. До агоністів імідазолінових рецепторів першого типу, симпатолітиків третього покоління, належать препарат моксонідин, який діє також на α_2 -адренорецептори, проте вибірковість цього препарату щодо імідазолінових рецепторів приблизно в 70 разів перевищує таку відносно α_2 -адренорецепторів. Клінічні дослідження показали, що моксонідин не поступається за гіпотензивною ефективністю клонідину, але значно рідше викликає такі побічні ефекти, як сухість в роті, седативні реакції. Доведено, що саме взаємодія з α_2 -адренорецепторами у зонах стовбура мозку, розташованих зовні вентролатеральної зони довгастого мозку, а також слинних залозах, обумовлює такі явища. Моксонідин володіє хорошою переносимістю, практично не впливає на психічні функції і не пору-

шує уваги, тому може застосовуватися водіями й операторами.

Механізми зниження АТ під впливом моксонідину були встановлені порівняно недавно. Доведено, що моксонідин може діяти на клітинному рівні, впливаючи на передачу сигналу від імідазолінових рецепторів. Показано, що імідазоліновий I_1 -рецептор стимулює секрецію арахідонової кислоти – основного субстрату в процесі синтезу простагландинів. Мабуть, це опосередковується через активацію фосфоліпази С, що розщеплює фосфатидилхолін. Простагландини є важливими вторинними месенджерами в нервовій системі. Виявлено посилення синтезу арахідонової кислоти після зв'язування моксонідину з імідазоліновим I_1 -рецептором, що підтверджує положення про те, що моксонідин впливає на активність нервової системи. Підтвердження пригнічення активності симпато-адреналової системи за допомогою моксонідину були отримані R.R. Wenzel et al., які використовували метод мікронейрографії, який вважається найточнішим з методів оцінки симпато-адреналової системи, що є на даний час [200]. Цей метод полягає в прямому вимірюванні активності пресинаптичних нейронів за допомогою електроду, який вводять в еферентне симпатичне волокно змішаного нерва. Активність, що реєструється електродом, називають «м'язовою активністю симпатичної нервової системи». У подвійному сліпому дослідженні брали участь хворі на гіпертонічну хворобу, які раніше не одержували лікування. Хворих поділили на 4 групи, що отримували різні препарати: 1 група – моксонідин 0,4 мг, 2 група – ніфедипін короткої дії 5-10 мг, 3 група – ніфедипін тривалої дії 60 мг і 4 група – плацебо. Протягом 2,5 год після прийняття препарату реєстрували м'язову активність симпатичної нервової системи, протягом 24 год – системний АТ. Приймання моксонідину викликало зниження активності симпатичної нервової системи, що проявлялося або зменшенням частоти нервових імпульсів, або зниженням сумарної амплітуди імпульсів. Ці зміни супроводжувалися достовірним зниженням як САТ, так і ДАТ, причому гіпотензивний ефект зберігався протягом 24 год. Разом із цим, відмічалось зменшення частоти

серцевих скорочень в середньому на 4-5 ударів за хвилину. Обидві форми ніфедипіну значно підсилювали активність симпатичної нервової системи. Частота серцевих скорочень у хворих на АГ значно збільшувалася після одноразового прийняття ніфедипіну короткої дії, але не після прийняття ніфедипіну тривалої дії. Клінічна ефективність препарату знайшла підтвердження у ряді досліджень. Ефективність монотерапії моксонідином 0,4 мг/добу виявилася ідентичною гідрохлортіазиду 25 мг/добу, при використанні комбінації спостерігався адитивний ефект [201].

Моксонідин порівнювали з β -адреноблокатором атенололом в 8-тижневому рандомізованому подвійному-сліпому дослідженні. Обидва препарати ефективно знижували АТ [202].

Проведено дослідження, які порівнювали ефективність моксонідину з іАПФ – каптоприлом і еналаприлом [203]. Ці препарати аналогічно знижували АТ за даними офісного вимірювання, а також при проведенні 24-годинного моніторингу. Важливою особливістю моксонідину, крім антигіпертензивної дії, є сприятливий вплив на метаболічні показники: посилення перенесення і метаболізму глюкози, зниження частки інсулінорезистентних волокон у скелетних м'язах, підвищення чутливості тканин до інсуліну, стимуляція ліполізу, зменшення вмісту жирних кислот і рівня тригліцеридів, підвищення рівня ХС ЛПВЩ, зменшення апетиту. Ці властивості агоністів імідазолінових I_1 -рецепторів роблять їх найбільш придатними антигіпертензивними препаратами для лікування хворих з ЦД і метаболічним синдромом. Здатність моксонідину підвищувати чутливість до інсуліну була показана як в експериментальних роботах, так і в клінічних дослідженнях [204].

У дослідження А. Наенні et al. було включено 77 пацієнтів з м'якою АГ та ІМТ >27 кг/м². До призначення активного лікування хворі впродовж 1-3 тижнів отримували плацебо. Тривалість лікування моксонідином 0,2 мг двічі на день складала 8-9 тижнів, при цьому хворі подвійним сліпим методом отримували або моксонідин, або плацебо. Чутливість до інсуліну

визначали гіперінсулінімічним еуглікемічним клемп-тестом, толерантність до глюкози – внутрішньовенним тестом. До кінця дослідження препарат приймали 72 хворі. Не було встановлено серйозних побічних ефектів. Індекс інсулінової чутливості підвищився у пацієнтів, які приймали моксонідин, на 11 % без змін цього показника в групі плацебо. У підгрупі пацієнтів з інсулінорезистентністю рівень інфузії глюкози й індекс інсулінової чутливості на тлі призначення моксонідину зросли на 21 % [205].

Застосування моксонідину у хворих на АГ у поєднанні з ЦД продемонструвало хороший антигіпертензивний ефект з одночасним поліпшенням метаболічних показників. У дослідженні М.Р. Тинчуриной і А.С. Галявич проведено обстеження 45 хворих на АГ, поділених на 2 групи [206]. Перша група складалася з 20 хворих на АГ різного ступеня тяжкості. У 75 % хворих ІМТ перевищував 25 кг/м². Друга група включала 22 хворих на АГ у поєднанні з ЦД, з них у 95,4 % відмічали підвищений ІМТ. Всім хворим протягом 12 місяців проводили терапію моксонідином (фізіотенз) в дозі 0,2-0,4 мг/добу. Ефективність лікування оцінювали через 12 місяців за зміною клінічних проявів захворювання і гемодинамічних показників. Разом із цим, визначали рівні холестерину, тригліцеридів, глюкози, гліколізованого гемоглобіну. Паралельно порівнювали моксонідин з такими препаратами, як метопролол, індапамід, ніфедипін. Встановлено, що моксонідин більшою мірою знизив САТ у групі хворих на АГ у поєднанні з ЦД, ніж у групі хворих тільки на АГ. ДАТ більшою мірою знизився в групі хворих на АГ. Моксонідин позитивно вплинув на вуглеводний обмін у хворих на АГ у поєднанні з ЦД, знизив рівень глюкози на 12,6 %, гліколізований гемоглобін – на 42,4 %. Порівняно з препаратами інших груп моксонідин показав переваги в зниженні САТ в групі хворих на ЦД. У зниженні ДАТ він виявився ефективнішим від ніфедипіну.

Терапія моксонідином привела до більшого зниження біохімічних показників у пацієнтів з АГ і ЦД, ніж лікування ніфедипіном та індапамідом (за винятком впливу на рівень глюко-

зи), метопрололом (за винятком впливу на рівень загального холестерину в пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД).

З метою оцінки впливу гіпотензивної терапії на патогенетичні механізми синдрому інсулінорезистентності проведено динамічні спостереження 30 хворих на АГ, які характеризуються стійким підвищенням АТ що вимагає постійної гіпотензивної терапії та асоційованим з ЦД II типу [207].

Всі пацієнти мали ІМТ, що перевищує нормальні значення. Пацієнти приймали пероральні цукрознижувальні препарати з групи сульфаніламідів або комбінації сульфаніламідів і бігуанідів. У крові хворих визначали інсулін, глюкозу, гліколізований гемоглобін. Для оцінки ступеня резистентності до інсуліну використовували модель гомеостазу з визначенням показника НОМА. Всі хворі отримували селективний агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин (фізіотенз) у стартовій дозі 0,2 мг один раз на добу. При недостатньому ефекті через 2 тижні дозу препарату збільшували до 0,4 мг/добу з тією ж кратністю приймання. Дослідження завершили 28 пацієнтів. Відмічено 2 випадки виникнення побічних ефектів, що потребувало відміни препарату. Авторами встановлено, що терапія моксонідином справляє багатоплановий коригувальний вплив на показники добового профілю АТ: забезпечує оптимальне зниження АТ протягом доби на довгостроковій основі; нормалізує індекс навантаження тиском в денний і нічний час; нормалізує порушений двофазний профіль АТ. Ефективність антигіпертензивного лікування моксонідином, за клінічними показниками АТ і добового профілю АТ, складає 94,6 %, досягнення цільового АТ до кінця терапії – 64,2 %. На тлі терапії препаратом зберігався стабільний контроль глікемії, відмічено позитивний вплив препарату на показники, що характеризують вуглеводний обмін (зниження рівня глікемії натще і постпрандіально, зниження рівня гліколізованого гемоглобіну). На тлі терапії відзначено зниження вираження гіперінсулінемії натще і постпрандіально з нормалізацією цих показників у 66,6 і 39,3 % відповідно. Моксонідин сприяє зменшенню інсулінорезистентності на рівні перифе-

ричних тканин і печінки (зниження показника НОМА склало 39,4 %). На тлі терапії препаратом відмічено позитивний вплив на ліпідний спектр крові, що сприяє зниженню атерогенного потенціалу.

Враховуючи достатню антигіпертензивну ефективність моксонідину і сприятливий вплив на метаболічні показники, складові компоненти метаболічного синдрому, цей препарат показаний хворим на АГ з порушеннями вуглеводного і ліпідного обміну, ЦД. Цілеспрямованих досліджень з вивчення впливу моксонідину на зміну маси тіла у хворих на АГ з ожирінням не проводилося.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446.
2. Hypertension, 2007. Guidelines for the management of Arterial Hypertension – 32 p.
3. Tuck M.L. Metabolic considerations in hypertension // Am. J. Hypertens. – 1990. – № 3. – P. 355S-365S.
4. Messerli F.H., Sundgaard-Riise K., Reisin E.D. et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension // Ann. Intern. Med. – 1983. – Vol. 99. – P. 757-761.
5. Valensi P., Assayag M., Busby M. et al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension // Int. J. Obes. – 1996. – № 20. – P. 574-579.
6. Alpert M.A., Terry B.E., Mulekar M. et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 736-740.
7. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1978-1983.
8. Messerli F.H., Nunez B.D., Ventura H.O. et al. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity // Arch. Intern. Med. – 1987. – Vol. 147. – P. 1725-1728.
9. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community // Hypertension. – 2000. – № 36. – P. 594-599.

10. Rocchini A.P. Cardiovascular regulations in obesity-induced hypertension // *Hypertension*. – 1992. – № 19. – P. 156-160.
11. Grassi G., Catlaneo B.M., Seravalle G. et al. Obesity and the sympathetic nervous system // *Blood Press*. – 1996. – № 1 (suppl). – P. 43-46.
12. Tuck M.L. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension // *Hypertension*. – 1992. – № 19. – P. 167-177.
13. Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 892. – P. 91-107.
14. Galletti F., Fasano M.L., Ferrara L.A. et al. Obesity and beta-blockers: influence of body fat on their kinetics and cardiovascular effects // *J. Clin. Pharmacol.* – 1989. – № 29. – P. 212-216.
15. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 868-873.
16. Крутикова Е.В., Преображенский Д.В. Влияние антигипертензивных препаратов на углеводный обмен // *Кардиология*. – 1995. – № 11. – С. 58-64.
17. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1813-1816.
18. Berglund G., Andersson O., Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic: a 1-year controlled trial with bendoflumethiazide // *Acta Med. Scand.* – 1986. – Vol. 220. – P. 419-424.
19. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 905-912.
20. Savage P., Pressel S.L., Curb J.D. et al. Influence of long-term, low-dose diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension // *Arch. Int. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 741-751.
21. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment of cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension // *JAMA*. – 1996. – Vol. 276. – P. 1886-1892.
22. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas P.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final result // *JAMA*. – 1993. – Vol. 270. – P. 713-724.

23. Morgan T.O., Anderson A.I.E., Macinnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14 (3). – P. 241-247.
24. Davis B.R., Obemnan A., Blaufox M.D. et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group // *Hypertension.* – 1992. – № 19. – P. 393-399.
25. Перцова Т.О., Осетрова М.С. Ефективність використання індапаміду SR у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та аліментарно-конституційним ожирінням // *УКЖ.* – 2002. – № 4. – С. 59.
26. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary results. PATS Collaborating Group // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 1995. – № 108 (9). – P. 710-717.
27. Boulanger C.M., Nombouli J.V., Vanhoutte P.M. Indapamid inhibits endothelium dependent contraction in the aorta of the spontaneously hypertensive rats // *Fundam. Clin. Pharmacology.* – 1993. – № 7. – P. 443-448.
28. Walker W.G., Whelton P.K., Saito H. et al. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary and potassium in 574 ambulatory subjects // *Hypertension.* – 1979. – Vol. 1. – P. 287-291.
29. Campbell D.J. The site of angiotensin production // *J. Hypertension.* – 1985. – № 3. – P. 199-207.
30. Paquet J.L., Baudouin-Legros M., Brunelle G. et al. Angiotensin II – induced proliferation of aortic myocytes in spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertension.* – 1990. – Vol. 8. – P. 565-572.
31. Schelling P., Fisher H., Ganten G. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? // *J. Hypertension.* – 1991. – Vol. 9. – P. 3-15.
32. Mazzolai L., Nussberger J., Aubert J.F. et al. Blood-pressure independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1324-1330.
33. Lee M.A., Bohm M., Paul M. Tissue renin-angiotensin system: their role in cardiovascular disease // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87 (Suppl. IV). – P. IV 7-IV 13.
34. Lai K.N., Leung J.C.K., Lai K.B. et al. Gene expression of the renin-angiotensin system in human kidney // *J. Hypertension.* – 1998. – № 16. – P. 91-102.
35. Aldermann M.H., Medhavan S., Ooi W.L. et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1098-1104.

36. Fukuhara M., Geary R.L., Diz D.L. et al. Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P. 353-359.
37. Candido R., Jandeleit-Dahm K.A., Cao Z. et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 2. – P. 246-256.
38. Luft F.C. Angiotensin, inflammation, hypertension, and cardiovascular disease // *Current Hypertension Reports*. – 2001. – № 3. – P. 61-67.
39. Schiffer B., Schiffer E., Hilfiker-Kbeiner D. et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implication for inflammation and plaque instability // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101 – P. 1372-1378.
40. Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappa B activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 645-651.
41. Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C.A. et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1623-1629.
42. Tonyz R.M., Schiffrin E.L. Angiotensin II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34. – P. 976-982.
43. Engeli S., Negrel R., Sharma A.M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P. 1270-1277.
44. Campbell D.J., Habener J.F. Cellular localization of AGT gene expression in brown adipose tissue and mesentery: quantification of messenger ribonucleic acid abundance using hybridization in situ // *Endocrinology*. – 1987. – Vol. 121. – P. 1616-1626.
45. Cassis L.A., Saye J., Peach M.J. Location and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA // *Hypertension*. – 1988. – Vol. II. – P. 591-596.
46. Cassis L.A., Lynch K.R., Peach M.J. Localization of angiotensinogen messenger mRNA in aorta // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 62. – P. 1259-1262.
47. Naftilan A.J., Zuo W.M., Ingelfinger J. et al. Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 1300-1311.
48. Karlsson C., Lindell K., Ottosson M. et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 3925-3929.

49. Schling P., Mallow H., Trindl A. et al. Evidence for a local renin angiotensin system in primary cultured human preadipocytes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23. – P. 336-341.
50. Serazin-Leroy V., Morot M., De Mazancourt P. et al. In vivo AGT gene expression in rat adipocytes: regional specificities and regulation by androgens // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22 (3). – P. S102 (Abstract).
51. Giachetti G., Faloiu E., Sardu C. et al. Different gene expression of the RAS in human subcutaneous and visceral adipose tissue // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23 (15). – P. S71 (Abstract).
52. Rahmouni K., Mark A.L., Haynes W.G. et al. Adipose-depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity // *Am. J. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. E891-E895.
53. Crandall D.L., Herzlinger H.E., Saunders B.D. et al. Identification and characterization of Ang receptors in rat adipocyte membranes // *Metabolism.* – 1993. – Vol. 42. – P. 511-515.
54. Massiera F., Seydoux J., Geloën A. et al. Angiotensinogen-deficient mice exhibit impairment of diet-induced weight gain with alteration in adipose tissue development and increased locomotor activity // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142. – P. 5220-5225.
55. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2727-2729.
56. Engeli S., Sharma A.M. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79. – P. 21-29.
57. Masuzaki H., Paterson J., Shinyama J. et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome // *Science.* – 2001. – Vol. 294. – P. 2166-2170.
58. McGrath B.P., Matthews P.G., Louis W. et al. Double-blind study of dilevalol and enalapril, both in combination with hydrochlorothiazide, in patients with moderate to severe hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990. – № 16. – P. 831-838.
59. Campbell D.J., Duncan A.M., Kladis A. et al. Converting enzyme inhibition and its withdrawal in spontaneously hypertensive rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – № 26. – P. 426-436.
60. Reison E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial: Treatment in Obese Patients with Hypertension Study Group (TROPHY) // *Hypertension.* – 1997. – № 30. – P. 140-145.

61. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Российское многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ у больных ожирением и артериальной гипертензией // *Здоров'я України*. – 2005. – № 20 (130). – С. 2-4.
62. Hansson L., Lindholin L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.
63. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
64. Tropeano A., Boutouyrie S., Pannier B. et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertension // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 1-7.
65. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *The Lancet ADVANCE Collaborative Group*. Published Online September 2, 2007. – P. 1-13.
66. Hypertension. 2007. Guidelines for the management of arterial Hypertension. ESH/ESC. – 32 p.
67. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? // *Ann Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 102-112.
68. Hennessy S. Is improved survival a class effect of angiotensin converting enzyme inhibitors? // *Ann Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 157-158.
69. Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией // *Здоров'я України*. – 2005. – № 22 (131). – С. 17.
70. Candido R., Jandeleit-Damh K.A., Cao R. et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 2. – P. 246-256.
71. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P. et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the rennin-angiotensin system // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 142S-154S.

72. Takeda T., Hoshida S., Nishino M. et al. Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 169. – P. 155-158.

73. Di Napoli M., Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1117-1123.

74. De Maat M.P., Kluff C., Gram J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril does not effect C-reactive protein levels in myocardial infarction patients // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. e113.

75. Amar J., Ruidavets J.B., Peyreix J.C. et al. In hypertensive subjects, C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 151-155.

76. Lindholm L.H., Persson M., Alanpovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) // *J. Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P. 1563-1574.

77. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

78. Lindholm L.H., Ibsen H., Borch-Johnsen K. et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study // *J. Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – P. 1879-1886.

79. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022-2031.

80. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial // *J. Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P. 875-886.

81. Cheung B.M., Cheung G.T., Lauder I.J. et al. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension // *J. Hum. Hypertens*. – 2006. – Vol. 20. – P. 37-43.

82. Scheen A.J. Prevention of type diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system // *Drugs*. – 2007. – Vol. 64. – P. 2537-2565.

83. Califf R.M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies // *European Heart J*. – 2003. – Vol. 5 (Suppl. C). – P. 13-18.

84. Moan A., Risanger T., Elde I., Kjeldsen S.E. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension // *Blood Press.* – 1994. – № 3. – P. 185-186.
85. Katovich M.J., Pachori A. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin // *Diab. Obes. Metabol.* – 2000. – № 2. – P. 3-14.
86. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – № 32. – P. 616-620.
87. Olsen M.H., Fossum E., Hoiieggen A. et al. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 891-898.
88. Vitale C., Mercuro G., Gastiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 1-8.
89. Martinez-Martin F.J., Macias-Batista A., Rodriguez-Rosas H. et al. Effects of olmesartan on insulin sensitivity in non-diabetic hypertensive patients with metabolic syndrome // *J. Hypertens.* – 2005. – (Suppl. 2). – Vol. 23 (P. 1.292) – S. 103 (Abstract).
90. Schupp M., Janke J., Classin R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2054-2057.
91. Lee L.D., Frost N. et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolism // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 586-589.
92. Benson S.C., Perchadsingh H.A., Ho C. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR (gamma) – modulating activity // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 3. – P. 993-1002.
93. Schupp M., Clemens M., Gineste R. et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 3442-3452.
94. Unger T., Stoppelhaar M. Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade // *Am. J. Cardiol.* – 2007, Aug. 6. – Vol. 100 (3A). – P. 25J-31J.
95. Shimabukuro M., Tanaka H., Shimabukuro T. Effect of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome // *J. Hypertens.* – 2007, Apr. – Vol. 25 (4). – P. 841-848.

96. Clasen R., Schupp M., Foyst-Ludwig A. et al. PPAR gamma activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 137-143.
97. Axelrod L., Minnich A.K., Ryan C.A. Stimulation of prostacyclin production in isolated rat adipocytes by angiotensin-II, vasopressin and bradykinin: evidence for 2 separate mechanisms of prostaglandin synthesis // *Endocrinology*. – 1985. – Vol. 116. – P. 2548-2553.
98. Darimont C., Vassaux G., Ailhaud G. et al. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II // *Endocrinology*. – 1994. – Vol. 135. – P. 2030-2036.
99. Jones B.H., Stanbridge M.K., Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138. – P. 1512-1519.
100. Cassis L.A. Angiotensin II in brown adipose tissue from young and adult Zucker obese and lean rats // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. E453-E458.
101. Crandall D.L., Herzlinger H.E., Saunders B.D. et al. Developmental aspects of the adipose tissue renin-angiotensin system: therapeutical implications // *Drug. Dev. Res.* – 1994. – Vol. 32. – P. 117-125.
102. Viberti G., Wheeldon N.M. for the MARVAL study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 672-678.
103. Weber M. The telmisartan Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) Programme // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21 (Suppl. 21). – S. 37-S. 46.
104. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibitor in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1952-1962.
105. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 851-860.
106. Rusava R., Tesar V., Merta M. Влияние телмисартана на контроль артериального давления и почечную функцию у пациентов с АГ и протеинурий на фоне хронической болезни почек // *Здоров'я України*. – 2007. – Тематичний номер. – С. 32-33.
107. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A. et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind placebo-controlled 12-month study // *Hypertens. Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 457-464.

108. Benndorf R., Rudolph T., Appel D. et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1159-1164.
109. Makris T.K., Stavroulakis G.A., Krespi P.G. et al. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – № 13. – P. 783-788.
110. Carroll S., Cooke C.B., Butterly R.J. Plasma viscosity, fibrinogen and the metabolic syndrome: effect of obesity and cardiorespiratory fitness // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2000. – № 11. – P. 71-76.
111. Eriksson P., Reynisdottir S., Lonnqvist F. et al. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals // *Diabetologia*. – 1998. – № 41. – P. 65-71.
112. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-blockers of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
113. Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. et al. Abnormal kidney function as a cause and consequence of obesity hypertension // *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 58-64.
114. Landsberg L. Pathophysiology of obesity-related hypertension: role of insulin and sympathetic nervous system // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. S1-S8.
115. Joung J.B., Macdonald I.A. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980 // *Int. J. Obesity*. – 1992. – Vol. 16. – P. 959-967.
116. Anderson E.A., Sinkley C.A., Lawton W.J. et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recording // *Hypertension*. – 1989. – Vol. 14. – P. 177-182.
117. Rumantir M.S., Vaz M., Jennings G.L. et al. Neural mechanism in human obesity-related hypertension // *J. Hypertension*. – 1998. – Vol. 17. – P. 1125-1133.
118. Carrassi G., Seravalle G., Cattaneo C. et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects // *J. Hypertension*. – 1995. – Vol. 25 (part. I). – P. 560-563.
119. Wassink A.M., Olijheek J.K., Visseren F.L. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37. – P. 8-17.
120. Wofford M.R., Anderson D.C., Brown C.A. et al. Antihypertensive effect of α - and β -adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 14. – P. 694-698.

121. Masuo K., Mikami H., Ogihara T. et al. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and resistant blood pressure reduction in obese subjects // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol. 24. – P. 371-376.
122. Beevers D.G. Beta-blockers for hypertension: time to call a halt // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. – Vol. 12. – P. 807-810.
123. Beevers D. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1510-1512.
124. Lindholm L., Carlberg B., Satuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1545-1553.
125. Безюк Н.Н. Бета-блокаторы должны оставаться препаратами выбора в лечении первичной артериальной гипертензии // *Медицина сегодня.* – 2006. – № 15 (197). – С. 6-7.
126. Chruickshank J.M. beta-blockers continue to surprise us // *European Heart Journal.* – 2000. – Vol. 21. – P. 354-364.
127. Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Clinical effect of β -adrenergic blockade in chronic heart failure // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1184-1191.
128. CIBIS II – Investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
129. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.
130. UK Prospective Diabetes Study Group Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39 // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 713-720.
131. Knight E.L., Glynn R.J., McIntyry K.M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during ACE-inhibitor therapy: results for the SOLVD study // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 138. – P. 849-855.
132. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. The effects of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P.1789-1794.
133. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 250-254.
134. Rossner S., Taylor C.L., Byington R.P. et al. Long-term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction // *BMJ.* – 1990. – Vol. 300. – P. 902-903.

135. Berglund G., Andersson O., Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic a 10-year controlled trial with bendroflumethiazide // *Acta Med. Scand.* – 1986. – Vol. 220. – P. 419-424.
136. Davis B.R., Oberman A., Blafox M.D. et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss: the Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group // *Hypertension.* – 1992. – Vol. 19. – P393-399.
137. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes 39. UK Prospective Diabetes study Group // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 713-720.
138. Foss O.P., Jenseun E.K. The effect of captopril and metoprolol as monotherapy or combined with bendroflumethiazide on blood lipids // *J. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 227. – P. 119-123.
139. Wirkstrand J., Warnold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study // *JAMA.* – 1988. – Vol. 259. – P. 1976-1982.
140. Bakris G.I., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of Carvedilol vs Metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2227-2236.
141. De Jonge L., Garrel D.R. Role of autonomic nervous system in the thermogenic response to food in lean individuals // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. E 775-E 780.
142. Welle S., Schwartz R.G., Statt M. Reduced metabolic rate during beta-adrenergic blockade in humans // *Metabolism.* – 1991. – Vol. 40. – P. 619-622.
143. Kunz I., Schorr U., Klaus S. et al. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 26-32.
144. Astrup A., Simonsen L., Bulow J. et al. Epinephrine mediates facultative carbohydrate-induced thermogenesis in human skeletal muscle // *Am J. Physiol.* – 1989. – Vol. 257. – P. E 340-E 345.
145. De Jonge L., Bray G.A. The thermic effect of food and obesity: a critical review // *Obes. Res.* – 1997. – P. 622-631.
146. Walston J., Silver K., Bogardus C. et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation on the beta-3-adrenergic-receptor gene // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 343-347.
147. Sakane N., Yoshida V., Umekawa T. et al. Effects of Trp 64 Arg mutation in the beta-3 adrenergic receptor gene on weight loss, body

fat distribution, glycemic control and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 1887-1890.

148. Mauriege P., Brochu M., Prud'homme D. et al. Is visceral adiposity a significant correlate of subcutaneous adipose cell lipolysis in men? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 736-742.

149. Black H.R. Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 707-715.

150. Kaplan N.M. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 1-116 – 1-118.

151. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reaction to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension // *Lancet*. – 1981. – № 2. – P. 539-543.

152. Morel Y., Gadiant A., Keller U. et al. Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 306-311.

153. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycemic control // *Q. J. Med.* – 2006. – Vol. 99. – P. 431-436.

154. Lithell H., Pollare T., Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double cross-over study in hypertensive patients // *Blood Press.* – 1992. – Vol. 1. – P. 92-101.

155. Pollare T., Lithell H.O., Selinus I. et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients // *Br. Med. J.* – 1989. – Vol. 298. – P. 1152-1157.

156. McMahon S.W., Macdonald G.J., Bernstein L. et al. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients // *Lancet*. – 1985. – Vol. 1. – P. 1233-1236.

157. Жарінов О.І. «Класові» ефекти та фармакологічні відмінності β -адреноблокаторів // *МА*. – 2004. – № 3. – С. 14-16.

158. Bristow M.R., Nelson P., Minobe W. et al. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium (abstract P-121) // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18 (pt 2). – P. 51A-52A.

159. Jacob S., Rett K., Henrinsen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? // *Am. J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 11. – P. 1258-1265.

160. Husler G. et al. High β_1 -selectivity and favorable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol // *J. Cardiovas. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 8 (Suppl. 11). – P. 2-8.

161. Frithz G., Weiner L. Long-term effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 8 (Suppl. 11). – P. 134.
162. Frithz G., Weiner L. Effects of bisoprolol dosed once daily, on blood pressure and serum lipids and HDL-cholesterol in patients with mild to moderate hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 32. – P. 77.
163. Frithz G. Fifth International Symposium on Cardiovascular Pharmacotherapy. – Minneapolis. – August. – 1993.
164. Fogari R. et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 16 (Suppl. 5). – S. 76.
165. Vulpis V., Antonacci A., Prandi P. et al. The effects of bisoprolol on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // *Minerva Med.* – 1991. – Vol. 82. – P. 189-193.
166. Ковальова О.М., Герасименко О.В. Клінічні та метаболічні ефекти бісопрололу у хворих із артеріальною гіпертензією // *Ліки України.* – 2005. – № 10. – С. 113-114.
167. Leopold G., Ungethum W., Papst J. et al. Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new beta 1-selective adrenoceptor antagonist // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 22. – P. 293-300.
168. Cruickshank J.M. Hypertension and diabetes: a fateful alliance // *Satellite symposium from the XXII Congress of the European Society of Cardiology.* – Amsterdam. – 26-30 August 2000.
169. Haneda T., Fujikane T. et al. Effect of bisoprolol a β_1 -selective blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in older patients with essential hypertension // *Jpn. J. Geriat.* – 1998. – Vol. 35. – P. 33.
170. Митченко Е.И., Романов В.Ю. Применение селективного β -адреноблокатора бисопролола фумарата у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – № 3 (234). – С. 2-7.
171. Mc Tavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E.M. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy // *Drugs.* – 1993. – Vol. 45. – P. 232-258.
172. Chlug J., Kamiya K., Kodama Itsuo. Carvedilol: Molecular and Cellular Basis for its Multifaceted Therapeutic Potential // *Cardiovasc. Drug. Reviews.* – 2001. – Vol. 19. – P. 2. – P. 152-171.
173. Hauf-Zacharion U., Widmann L., Zylsdorf B. et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum

lipid concentration in patients with mild to moderate hypertension and dyslipidaemia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 45. – P. 95-100.

174. Guigliano D., Acampora R., Marfella R. et al. Metabolic and Cardiovascular Effects of Carvedilol and Atenolol in Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Hypertension // Article I. A Randomized Controlled Trial. *Ann. Int. Med.* – 1997. – Vol. 126 (Suppl. 12). – P. 955-959.

175. Bakris G.I., Fonseca V., Katholi R.E. Metabolic effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients with type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2227-2236.

176. Feuerstein G.Z., Ruffolo RR. Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16 (Suppl. F). – P. 38-42.

177. Лутай М.І., Мхитарян Л.С., Слободський В.А. Корекція дисфункції ендотелію на фоні застосування карведилолу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця // *УКЖ.* – 2004. – № 4. – С. 34-38.

178. Baron A.D. Insulin and the vasculature – old actors, new roles // *J. Invertig. Med.* – 1996. – Vol. 44. – P. 406-412.

179. Cleophas T.J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β_1 -adrenergic receptors // *J. Clin. Med.* – 1998. – Vol. II. – P. 1-8.

180. Prisant L., Michael D. Nebivolol: Pharmacologic Profile of an Ultraselective, Vasodilatory β_1 -blocker // *The Journal of Clinical Pharmacology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 225-239.

181. De Cree J. et al. Double blind placebo-controlled cross-over study evaluating the acute haemodynamic effects of d-Nebivolol 5 mg, d-Nebivolol 2,5 mg and I-Nebivolol 2,5 mg in healthy volunteers // *JRF Clinical Research Report on R67555, № 35, February 1989.*

182. Blankestyn P.J. et al. Nebivolol. An acute and long term study in essential hypertension // *Drug Invest.* – 1991. – № 3. – P. 152-154.

183. Cockcroft J.R., Chowenczyk P.H.J., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence of L-arginine/NO-dependent mechanism // *Pharmacol. Experim. Ther.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1067-1071.

184. Мычка В.Б. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Антигипертензивная терапия: фокус на β -блокаторы. – 2008. – 10 с.

185. Flather M.D., Shibata M.C., Coars A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patient with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215-225.

186. Бобров В.А., Давыдова И.В., Долженко М.Н. и др. Блокаторы кальциевых каналов: классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, тактика применения (методические рекомендации). – Киев, 2008. – 28 с.
187. Morel Y., Gadiant A., Keller U. et al. Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – № 26. – P. 306-311.
188. Masuo K., Mikami K., Ogiaro T. et al. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 530-538.
189. Kailasam M.T., Farmer R.J., Cervenka J.H. et al. Divergent effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium channel antagonist classes on autonomic function in human hypertension // *Hypertension.* – 1995. – № 26. – P. 143-149.
190. Grossman E., Messerli F.H. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1453-1458.
191. Tarif N., Bakris G.L. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium-channel blockers // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – № 12. – P. 2244-2250.
192. Дедова И.С., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. и др. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии // *РМИ.* – 2006. – Т. 14, № 20. – С. 1411-1417.
193. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in the management of hypertension // *Drugs.* – 1999. – Vol. 51 (Suppl. 1). – P. 1-10.
194. Festa R., Leonardi A., Tajana A. et al. Lercanidipine (Res 15/2375): a novel 1,4 – dihydropyridine calcium antagonist for hypertension // *Cardiovascular Drug Reviews.* – 1997. – № 15 (3). – P. 187-219.
195. Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension // *Diabetologia.* – 1988. – № 31. – P. 415-420.
196. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. et al. Single-drug therapy for hypertension in men // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 914-921.
197. Schrader J. et al. A new centrally active antihypertensive drug // *Internist (Berlin).* – 1992. – Vol. 33 (10). – P. 714-716.
198. Planitz V. Crossover comparison of moxonidin and clonidin in mild to moderate hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 27. – P. 147-152.
199. Van Zwieten P. Central midazoline (I1) receptors as targets of centrally antihypertensive: moxomidine and rilmenidine // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 117-125.

200. Wenzel R.R. et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1607-1614.
201. Frei M., Kuster L., Gardosch von Krosig P.P. et al. Moxonidin and hydrochlorthiazid in combination: a synergistic antihypertensive effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. S1-S10.
202. Prichard B.N.C., Simmons R., Rooks M. et al. A double-blind comparison of moxonidin and atenolol in the management of patients with middle-to-moderate hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20 (Suppl. 4). – P. s45-s49.
203. Kuppers H.E., Jager B.A., Luscick J.H. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 93-97.
204. Kaan E.C., Bruckner R., Frohly P. et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrated approach towards pathophysiological mechanism in cardiovascular mechanism in cardiovascular metabolic disorders // *Cardiovasc. Risk Factors.* – 1995. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. 19-27.
205. Haenni A., Lithell H. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17 (Suppl. 3). – P. S29-S35.
206. Тинчурина М.Р., Галявич А.С. Применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом // *Кардиология.* – 2004. – № 4. – С. 33-37.
207. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности // *Проблемы эндокринологии.* – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 34-40.

РОЗДІЛ 8

СПАДКОВІ Й УРОДЖЕНІ СИНДРОМИ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ОЖИРІННЯМ

Останніми роками збільшився інтерес до генетичних досліджень в різних галузях клінічної медицини, що пов'язано із зміною структури захворюваності за рахунок збільшення чисельності спадкової патології.

Генетичні синдроми часто залишаються поза увагою лікарів практичної охорони здоров'я за рахунок недостатньої інформативності про їх клінічні прояви. До того ж, в більшості довідників вони представлені в алфавітному порядку, без певної систематизації, що значно утруднює їх сприйняття. Діагностичні труднощі багато в чому визначаються також великою різноманітністю симптоматики, властивій спадковим захворюванням. В зв'язку з цим доцільним є групування синдромів за принципом спільності окремих клінічних ознак або їх поєднань.

Як такий «об'єднувач» може бути вибране ожиріння, яке через велику поширеність по праву асоціюється з епідемією.

Увазі ендокринологів, а також фахівців різних медичних галузей і, в першу чергу, сімейних лікарів, представляються як спадкові захворювання, так і уроджені синдроми, для яких факт успадковування не встановлений і які супроводжуються ожирінням. При їх описі використані приведені в списку літератури монографії і довідкові посібники [1-13], а також окремі публікації. Описані синдроми розділені залежно від наявності, крім ожиріння, тих або інших ендокринних порушень, виявлення яких полегшує диференціальний діагноз. При цьому особлива увага приділена сімейній формі синдрому Кушинга або вузликівій гіперплазії кори надниркових залоз. Дане положення пояснюється тим, що докладний опис

вказаної патології міститься, в основному, в журнальних статтях, хоча вона виділена у всіх сучасних керівництвах із клінічної ендокринології.

8.1. Синдроми з гіпогонадізмом

Як відзначалося (див. розділ «Ендокринні порушення, що супроводжуються ожирінням»), під гіпогонадізмом мають на увазі недостатність гормональної функції статевих залоз, що виявляється відставанням розвитку статевих ознак відносно до вікових нормативів, що чітко визначається в постпубертатному віці. До гіпогонадізму зазвичай відносять і крипторхізм, що є як причиною, так і наслідком чоловічого гіпогонадізму. У дитячому віці малі розміри статевих органів (гіпогеніталізм) найчастіше обумовлені недостатньою гормональною активністю, рідше – порушенням закладки зовнішніх статевих органів.

Гіпогонадізм може бути пов'язаний з первинним ураженням статевих залоз (первинний гіпогонадізм). При цьому, за принципом зворотного зв'язку, збільшується вміст в крові гонадотропнів, що визначає найменування даного стану як гіпергонадотропний гіпогонадізм. Недостатність статевого розвитку унаслідок ураження гіпоталамо-гіпофізарного комплексу носить назву вторинного або гіпогонадотропного гіпогонадізму.

Основними діагностичними критеріями гіпогонадізму служать зменшення розмірів гонад і статевих органів, відсутність або слабкий розвиток вторинних статевих ознак, зниження продукції статевих стероїдів, зміна рівня гонадотропних гормонів.

Для позначення різних захворювань, що супроводжуються ожирінням у поєднанні з гіпогонадізмом, загальноприйняте використання таких термінів, як адипозогенітальна дистрофія і адипозогенітальний синдром. Дана патологія, що зустрічається переважно в осіб чоловічої статі, вперше була

описана російським лікарем Пехкранцем в 1889 році, а трохи пізніше – Бабінським і Фреліхом. Вона характеризується прогресуючим ожирінням на тлі затримки росту і статевого розвитку. Не дивлячись на те, що з моменту опису синдрому пройшло більше 100 років, поняття «адипозогенітальний синдром» і «адипозогенітальна дистрофія» все ще окреслені недостатньо чітко. Адипогенітальну дистрофію в даний час розглядають не як самостійне захворювання, а як поняття, що об'єднує різні синдроми, які виявляються гіпоталамічним ожирінням у поєднанні з клінічною симптоматикою, обумовленою функціональною недостатністю статевих залоз (гіпогонадізмом). Разом з ожирінням при цьому відзначають порушення вуглеводного обміну, інші ознаки ураження гіпоталамічних структур – білясті смуги розтягування, порушення терморегуляції, лобовий гіперостоз, різні прояви вегето-судинної дистонії. Розвиток ожиріння пов'язаний з ураженням гіпоталамічних центрів, що регулюють апетит, а також з різними гормональними зрушеннями, серед яких найбільш істотну роль, мабуть, грає інсулінорезистентність.

Багато клініцистів ототожнюють адипозогенітальну дистрофію з синдромом Пехкранца-Бабінського-Фреліха, який має 2 різновиди. Один з них пов'язаний з хромофобною аденомою гіпофіза, краніофарингеомою, пухлиною дна третього шлуночка або іншими пухлинами основи мозку. Друга форма синдрому, що найчастіше зустрічається, обумовлена функціональними порушеннями гіпоталамо-гіпофізарної системи у зв'язку з нейроінфекцією, черепно-мозковою травмою, інтоксикацією.

Можна також погодитися з думкою учених, які до адипозогенітальної дистрофії відносять лише ті випадки захворювання у дітей і підлітків, в основі яких лежать функціональні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи. Якщо ж захворювання виникає унаслідок органічного ураження центральної нервової системи (краніофарингіоми, крововиливу і ін.), то слід говорити про адипозогенітальний синдром. З погляду М. Юлес, І. Холло, «адипозогенітальна дистрофія» як само-

стійне захворювання включає тільки ті форми ожиріння, які поєднуються з недорозвиненням статевої системи, при яких ретельне клініко-лабораторне й інструментальне дослідження не дозволяють встановити етіологічний чинник захворювання [12].

Особливості ожиріння у хворих з адипозогенітальною дистрофією позначаються як тип Фреліха. Для нього характерний рівномірний розподіл підшкірного жиру на животі, в ділянці таза, грудей і обличчя. Надлишок жиру на обличчі робить його місяцеподібним, при цьому зберігається дитячий або «ляльковий» вираз. Якщо ожиріння розвивається швидко, з'являються смуги розтягування в ділянці сідниць, живота і грудей.

Ожиріння є найранішим симптомом, виявляючись у віці від 1 до 3 років. Гіпоплазія геніталій (недорозвинення мошонки, крипторхізм) стає помітною в 4-7-річному віці. Повний симптомокомплекс формується до пубертатного періоду, коли, разом з ожирінням, з'являються ознаки соматичного і статевого недорозвинення. Характерні широкий таз, гіpermобільність ліктьових і колінних суглобів, їх вальгусна деформація, плоскостопість, а також бліда, суха шкіра, тонке рідке волосся на голові. Обволосіння лобка і пахвових западин, як правило, запізнюється і дуже мізерне. У хлопців ріст волосся на лобку за жіночим типом і дуже мізерний, відсутні вуса і борода, зберігається дитячий голос. Зовнішні статеві органи малих розмірів через їх недорозвинення, характерний мікропеніс. У дівчаток виявляється гіпоплазія статевих губ, піхви, матки і молочних залоз. Менархе настає пізно, нерідко має місце первинна аменорея. Місячні, що з'явилися, як правило, нерегулярні і мізерні. М'язова сила розвинена слабо. У деяких хворих відзначають низькорослість, можливий розвиток нецукрового діабету.

У ряді випадків спостерігається неврологічна симптоматика (головні болі, загальмованість, нудота і блювання, порушення зору, іноді епілептиформні судоми), що може свідчити про наявність пухлинної форми адипозогенітальної

дистрофії. У таких хворих на рентгенограмі черепа реєструються ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, розширення або деформація турецького сідла, ерозія його стінок. Інтелект, як правило, нормальний. Проте різко виражене ожиріння і затримка статевого розвитку можуть створювати певні труднощі у взаєминах з однолітками, що призводить до емоційної нестійкості, замкнутості, схильності до замкнутого способу життя.

Для хворих з адипозогенітальною дистрофією характерна схильність до гіпотермії, гіпотонії і гіпоглікемії. Глюкозотолерантний тест виявляє плоский тип кривої. У загальноклінічному аналізі крові часто відзначають лімфоцитоз, еозинофілію. Гормональні дослідження, які підтверджують наявність гіпогонадотропного гіпогонадизму, включають визначення 17КС сечі, тестостерону і гонадотропних гормонів крові, а також проведення функціональних проб.

Хворі з адипозогенітальною дистрофією повинні бути піддані ретельному неврологічному, офтальмологічному і рентгенографічному обстеженню з метою уточнення природи патологічного процесу в діенцефальній ділянці, що привів до розвитку цього синдрому. У разі виявлення пухлини або запального процесу ця патологія розглядається як основне захворювання, а ожиріння і гіпогонадизм – як його ускладнення.

Диференціальний діагноз інших варіантів адипозогенітальної дистрофії оснований на виявленні, крім ожиріння і статевого інфантилізму, специфічних фенотипічних особливостей.

Для синдрому Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, описаного вперше в 1866 році, такими ознаками є множинні уроджені аномалії і вади розвитку. Найчастіші з них – синдактилія, полідактилія, аномалії розвитку черепа (баштовий череп, вовча паща, розщеплення нижньої щелепи), *spina bifida*, дисплазія ребер і хребців, гемералопія і пігментний ритиніт, прогресуючий отосклероз, пороки серця. Весь комплекс вказаних порушень в одного хворого зустрічається рідко, значно частіше

діагностуються неповні форми синдрому, що включають 3-4 ознаки. Ожиріння виникає рано, частіше на 1-2 році життя, поступово прогресує, досягаючи зазвичай 3-4 ступеня. Відкладення жиру генералізоване, але з деяким переважанням в ділянці таза.

Розгорнена клінічна картина гіпогонадізму формується в пубертатний період, проте у хлопчиків вже з перших років життя виявляються крипторхізм, гіпоспадія, малі розміри зовнішніх статевих органів.

Затримка статевого розвитку властива і особам жіночої статі, часто спостерігається первинна аменорея, описані вади розвитку геніталій: атрезія піхви, подвоєння матки і піхви.

Частим проявом захворювання є відставання в рості. У дорослих хворих нерідко виявляється зниження толерантності до глюкози або ЦД, зрідка виявляється нецукровий діабет.

Клінічна картина синдрому включає розумову відсталість, яка варіює від легкої дебільності до ідіотії і часто корелює з вираженістю інших симптомів. Іноді виявляються судоми, спастична параплегія, мозочкові і екстрапірамідальні порушення. При офтальмоскопії виявляється відкладення пігменту на периферії сітківки і в ділянці соска зорового нерва. Прогресуюча дегенерація сітківки призводить до зниження зору вже з 6-7-річного віку, спочатку у вигляді гемералопії; у подальшому (до 20-30 років) розвивається повна сліпота. Описані й інші аномалії органів зору – макулярна дегенерація, катаракта, міопія, атрофія зорових нервів, ністагм і мікрофтальм. З вад внутрішніх органів характерні дисплазія нирок, їх кістозне переродження, нефросклероз, гідронефроз, гломерулонефрит, пієлонефрит і ін. У ряді випадків описані вроджені вади серця, фіброзне переродження печінки, кістозні зміни жовчної протоки, згладженість борозен і асиметрія півкуль мозку, агенезія мозолястого тіла, гідроцефалія.

Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля успадковується за автосомно-рецесивним типом, але можливе і домінантне ус-

падковування. Ймовірно, між генами, що детермінують синдром, і генами інших спадкових дефектів розвитку є своєрідне зчеплення або нерівноважний зв'язок, оскільки доведено, що багато з супутніх цьому захворюванню аномалій і пороків володіють власним генетичним субстратом.

Синдром Прадера-Віллі (синдром Прадера-Лабхарта-Віллі-Фанконі, синдром НННО) описаний в 1956 році. Клінічний симптомокомплекс синдрому Прадера-Віллі включає, крім ожиріння і гіпогонадизму, м'язову гіпотонію, затримку росту, розумову відсталість, маленькі кисті і стопи, цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози.

Важка м'язова гіпотонія є найбільш раннім симптомом захворювання і виникає вже у внутрішньоутробному періоді, що пояснює зниження рухливості плода. У ранньому постнатальному періоді мають місце зниження сухожильних, ковтального і смоктального рефлексів, що утрудняє годування, дихальні порушення, малорухливість, затримка розвитку рухових функцій.

З другого півріччя життя м'язова гіпотонія помітно зменшується, проте і в дорослих може зберігатися зниження м'язового тону. З'являється поліфагія, розвивається ожиріння. Характерне відкладення жиру переважно в ділянці тулуба і проксимальних відділів кінцівок, на цьому фоні кисті і стопи здаються диспропорційно маленькими (акромікрія).

Гіпогонадотропний гіпогонадизм в осіб чоловічої статі стає клінічно виражений до періоду пубертату і зберігається у дорослих – різке недорозвинення геніталій, мізерне вторинне обволосіння, зниження лібідо і потенції, атрофія тестикулярної тканини, зниження сперматогенезу. Вже з народження у хлопчиків виявляється двосторонній крипторхізм, маленька, гладка мошонка і різка гіпоплазія статевого члена, часто з фімозом.

В осіб жіночої статі виявляються гіпоплазія статевих губ, пізня поява вторинних статевих ознак, затримки місячних аж до аменореї, інфантилізм матки, безпліддя. Хворі обох статей зазвичай стерильні.

Для синдрому Прадера-Віллі характерне відставання в рості, зазвичай нерізко виражене.

Характер порушень вуглеводного обміну непостійний – від гіпоглікемічних станів у 5-6-річному віці до зниження толерантності до глюкози або навіть розвитку ЦД в препубертатному періоді.

Психомоторний розвиток дітей сповільнений, у більшості хворих є різної форми розумова відсталість, в окремих випадках відмічений нормальний або субнормальний інтелект. Хворі, як правило, доброзичливі, безініціативні, погано контролюють свої емоції, їм властива різка зміна настрою.

До специфічних черепно-лицьових дизморфій належать нерізко виражена мікроцефалія, гіпоплазія хрящів вушних раковин, деформація і низьке розташування вух, здавлений в скроневих ділянках лоб, високе аркоподібне піднебіння, гіпоплазія нижньої щелепи, мікродонтія з дефектами емалі і карієсом.

Акромікрія (непропорційно маленькі кисті і стопи) поєднується з клинодактилією, синдактилією, брахімезофалангією.

Наявність таких важливих діагностичних симптомів, як м'язова гіпотонія (Hypotonia), помірна відсталість (Hypomentia), гіпогонадизм (Hypogonadism) і ожиріння (Obesity), послужила основою для одного з найменувань синдрому – НННО.

Приблизно у половини хворих спостерігаються гіпопігментація шкіри, волосся і райдужки, деяке підвищення фоточутливості.

Тип успадковування невідомий. Дослідження останніх років указують на етіологічну гетерогенність синдрому Прадера-Віллі. У більшості хворих виявлені делеції 15q11-q13 батьківського походження або материнська дисомія 15-ї хромосоми.

Синдром Каллманна (описаний в 1944 році) являє собою ізольований гіпогонадотропний гіпогонадизм, що супроводжується аносмією або гіпогмією, у зв'язку з чим він називається також ольфактогенітальною дисплазією. У чоловіків дана

патологія зустрічається в 50 разів частіше, ніж у жінок, проте не виключається її гіподіагностика в осіб жіночої статі, оскільки існує думка, що співвідношення хворих чоловіків і жінок складає не більше ніж 2:1 [14].

У патогенезі синдрому разом з дефектами гена рецептора гонадотропін-рилізінг-гормону і мутаціями, що викликають синтез біологічно неактивних гонадотропінів, виділяють також мутації, що асоціюються з ожирінням і порушенням секреції лептину, патологією лептинового рецептора.

Хворі з синдромом Каллманна можуть мати різні клінічні симптоми, навіть якщо вони є членами однієї сім'ї. Порушення нюху можуть варіювати від легкої гіпосмії, що визначається тільки спеціальними методами, до важкої аносмії. Рівень статевого розвитку також розрізняється – від нормального до характерного для важкої форми гіпогонадізму. При цьому в осіб чоловічої статі спостерігається гіпоплазія статевих органів і атрофія гонад, а у жінок в порожнині малого таза не вдається виявити матку і яєчники. У половини чоловіків з даним захворюванням знаходять крипторхізм. Окрім вказаних ознак (гіпогонадотропного гіпогонадізму і аносмії), пацієнти з синдромом Каллманна можуть мати різні вади розвитку. Серед них описують заячу губу і вовчу пащу, готичне піднебіння, шестипалість, брахідактилію, дальтонізм, глухоту, асиметрію обличчя, птоз, епілепсію, вади розвитку серцево-судинної системи, ниркову аплазію та інші.

Успадковування синдрому може здійснюватися автосомно-домінантно, автосомно-рецесивно, а також зустрічаються форми Х-зчепленого успадковування. Сімейний характер успадковування не виключає спорадичні форми захворювання.

Симптомокомплекс захворювання, що іменується **синдромом Бісмона II**, представлений, разом з ожирінням і гіпогонотропним гіпогонадізмом, розумовою відсталістю, постаксіальною полідактилією, колобомами райдужної оболонки з її атрофією. Захворювання описане в 1943 році.

Крім наведених проявів синдрому, описують наявність у хворих інтермітуючої олігурії з набряком обличчя, гідроце-

фалії, кіфосколіозу, уродженого вивиху стегна, гіпоспадії, епілепсії. Можливі неповні форми синдрому. За клінічними проявами захворювання близьке до синдрому Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, істотною відмінністю є колобома райдужки.

Тип успадковування: описані сім'ї з автосомно-рецесивним і автосомно-домінантним успадковуванням.

Основними ознаками **синдрому Карпентера** (акроцефалополісиндактилія, тип II) є акроцефалія, преаксіальна полідактилія і шкірна синдактилія кистей і стоп у поєднанні з ожирінням, розумовою відсталістю і гіпогонадізмом. Синдром описаний в 1909 році.

Своєрідні риси обличчя формуються за рахунок його трикутної форми з плоским переніссям, товстими щоками, тригоноцефалією, а також мікрогенії, епіканта, телеканта, складки біля зовнішнього кута ока, косоокості, деформацій вушних раковин. Дуже характерна акроцефалія: витягнутий вгору череп, часто несиметричний через нерівномірне зрощення швів. Серед вад кінцівок є синдактилія другого і четвертого пальців кисті, синдактилія пальців стопи (але ніколи не буває спільного нігтя), укорочення фаланг пальців і полідактилія преаксіального типу.

До типових проявів синдрому належать вузька грудна клітка з гіпоплазією легенів, рідше зустрічаються дегенерація сітківки, вроджені вади серця (дефекти перегородок, відкрита артеріальна протока, стеноз легеневої артерії), зміни хребта (лордоз, сколіоз, кіфоз). Крім вказаних фенотипічних особливостей, при синдромі Карпентера описують також вальгусну деформацію колінних суглобів і варусну – стоп, сплюснення вертлюжних западин, додаткову селезінку.

Ожиріння зазвичай розвивається на першому десятилітті життя, відкладення жиру на обличчі, тулубі і кінцівках рівномірне. Порушення статевого розвитку мають характер гіпогонадотропного гіпогонадізму, що виявляється в пубертатному періоді. Частота зустрічальності основних симптомів, що спостерігаються при цьому захворюванні, наведена в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Основні ознаки синдрому Карпентера (Беникова Е.А. і співавт., 1993) [1]

Ознака	Частота зустрічальності %
Краніостеноз	100
Акроцефалія	100
Тригоноцефалія	100
Мікрогенія	100
Трикутне обличчя	100
Епікант, телекант, складка біля зовнішнього кута ока	100
Преаксіальна полідактилія стоп	100
Часткова синдактилія III-IV пальців кистей	100
Брахідактилія, брахімезофалангія	100
Вузька грудна клітка з гіпоплазією легенів	100
Розумова відсталість	100
Ожиріння	92
Гіпогонадизм	70
Косоокість	58
Дегенерація сітківки	58
Часткова синдактилія пальців стоп	50
Атрезія піхви	50
Вроджені вади серця (дефекти перегородок, відкрита артеріальна протока, стеноз легеневої артерії)	35
Лордоз, сколіоз, кіфоз	17

Тип успадковування – автосомно-рецесивний.

Істотну допомогу в діагностиці синдрому надає рентгенографічне обстеження, за допомогою якого виявляються асиметрія швів черепа, укорочення других пальців фаланг, два центри окостеніння в проксимальній фаланзі першого пальця, подвоєння фаланг на пальцях стопи.

Синдром Бер'єсона-Форсмана-Лемана, описаний в 1961 році, виявляється поєднанням помірно вираженого ожиріння і гіпогонадотропного гіпогонадизму з макротією (збільшеними вушними раковинами), низьким або карликовим зростом, важкою розумовою відсталістю, різким мовним

недорозвиненням. Нерідко з дитячого віку відзначають м'язову гіпотонію, затримку фізичного розвитку.

Черепно-лицьові аномалії включають, крім макротії, мікроцефалію, грубі риси обличчя з виступаючими надбрівними дугами і запалими очима, птоз. У деяких хворих спостерігаються ністагм, ураження сітківки і зорових нервів, що супроводжується зниженням зору. Рентгенологічно виявляються потовщення кісток черепа, помірний сколіоз або кіфоз, аномалії хребців, розширення метафізів довгих трубчастих кісток і кісток кисті. Тип успадковування – Х-зчеплений рецесивний.

До основних клінічних проявів **синдрому Кохена** (синдрому Пеппера, ожиріння з гіпотонією і виступаючими різцями) належать м'язова гіпотонія, виступаючі центральні різці, розумова відсталість. Частими симптомами захворювання є ожиріння, гіпогонадізм, затримка росту і осифікації. В окремих випадках спостерігається прискорення росту.

Синдром найчастіше зустрічається у євреїв-ашкеназі. Діагностично важливі специфічні риси обличчя – антимон-голоїдний розріз очей, косоокість, висока спинка носа, короткий фільтр, гіпоплазія верхньої щелепи, відкритий рот з вивернутими губами, виступаючими центральними різцями і нерідко гіпертрофованим язиком; відзначають також мікроцефалію, мікрофтальм, колобоми райдужки, пігментний хоріоретиніт, атрофію зорових нервів.

Для синдрому характерні скелетні аномалії – вузькі кисті і стопи з подовженими пальцями, викривлення хребта, вальгусна деформація колінних суглобів, гіпермобільність суглобів. Повідомляється також про наявність шкірних синдактилій, пролапсу мітрального клапана, судорожних нападів. Синдром володіє значним клінічним поліморфізмом як в популяції, так і в межах однієї сім'ї.

Синдром Кохена клінічно схожий з синдромом Прадера-Віллі, причому відзначають ураження тієї ж ділянки 15-ї хромосоми, що і при синдромі Прадера-Віллі, проте спрямованість хромосомної патології протилежна – дуплікація в першому випадку і делеція в другому.

В основі **карликовості Ларона** лежить нечутливість тканин до соматотропного гормону, що не знайшло остаточного пояснення. Введення гормону росту не викликає ні стимуляції росту, ні зростання концентрації інсуліну і вільних жирних кислот у зв'язку з відсутністю посередника – соматомедину. Можливо, існують два генетичні варіанти синдрому – дефект рецептора соматотропного гормону і мутація генів соматомедину.

Діти народжуються з нормальною масою тіла, з нормальною або трохи пониженою довжиною. Пропорційне відставання в рості починається пренатально або з перших місяців життя, з віком прогресує. Характерні огрядність, високий голос, затримка статевого дозрівання, повільний розвиток моторних функцій, невідповідність кісткового віку паспортному. Характерні лялькове обличчя з виступаючим лобом, відносним зменшенням лицьового черепа в порівнянні з мозковим, що у поєднанні з високим голосом і низькорослістю створює зовнішність купідона. Волосся рідке, росте поволі, зуби схильні до карієсу. Кисті і стопи відносно невеликі. Статевий розвиток затриманий, але відбувається спонтанно, хворі фертильні. Спостерігається затримка психомоторного розвитку, проте інтелект збережений.

Лабораторно визначають високий рівень соматотропного гормону, підвищену чутливість до інсуліну, що викликає спонтанні гіпоглікемії в дитинстві.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Синдром де Тоні (De Toni G.) виявляється нирковим ацидозом з нефрокальцинозом, пізнім рахітом і адипозогенітальною дистрофією. Характеризується ожирінням, низьким або карликовим зростом, genu valgum, гіпогеніталізмом, остеопорозом, полідипсією, поліурією, поліфагією, кальциурією, гіпокалемічними псевдопарезами.

Тип успадкування – імовірно автосомно-рецесивний.

Синдром Хангарта об'єднує декілька рецесивно успадкованих синдромів, що розвиваються в ранньому дитячому віці і характеризуються затримкою росту, адипозогенітальною

дистрофією і деякими вадами розвитку лицьового черепа, кишечника і нирок. Найбільш типовими з них є недорозви-нення нижньої щелепи (мікрогнатія), укорочення або відсутність однієї або декількох кінцівок (перомелія).

Дитина народжується нормальної довжини, але з 2 року життя починається затримка росту. Хоча ріст тіла в дов-жину може тривати до 40-річного віку, він зазвичай не пе-ревищує нормальний. На тлі низького зросту з пропорцій-ною статурою відзначають дифузне ожиріння і ознаки гіпогонадотропного гіпогонадизму. Диференціальний діаг-ноз синдрому Хангарта з іншими варіантами адипозогені-тальної дистрофії оснований на виявленні затримки росту і характерних аномалій розвитку. Передбачається спадковий дефект гіпоталамічних структур, що виявляються після на-родження спонтанно або під впливом неспецифічного сере-довища.

До захворювань, що супроводжуються гіпогонадизмом, при яких може спостерігатися і ожиріння, належать нижче-перераховані хромосомні синдроми.

Ожиріння має місце у 30-50 % хворих з **синдромом Клайн-фельтера**, описаним в 1942 році. Його поширеність серед чо-ловіків складає 1:500, це найчастіша причина порушень ста-тевого розвитку і безпліддя.

Синдром обумовлений полісомією по X-хромосомі. Для його класичного варіанта характерний каріотип 47, XXУ, рідше зустрічаються каріотипи 48, XXXУ, 49, XXXXУ, 48XXУУ. У 10 % хворих є мазоїцизм, наприклад, 46, XY/47, XXУ.

У зв'язку з наявністю в каріотипі Y-хромосоми гонада ди-ференціюється в яєчко, яке в ембріональний період функціо-нує нормально. Це визначає чоловічий тип будови статевих органів. Проте наявність зайвої X-хромосоми (або декількох зайвих X-хромосом) приводить до пошкодження яєчок, яке супроводжується зниженою продукцією андрогенів.

Зовнішній вигляд новонароджених з синдромом Клайн-фельтера звичайний. Зміни, як правило, починають клінічно виявлятися в препубертатному і пубертатному віці, коли

формується високорослість, непропорційно довгі кінцівки, євнухозна статура, гінекомастія. Чоловічий фенотип з євнуходною статурою (довгі ноги, висока талія, відносно широкий таз, ожиріння з відкладенням жиру за жіночим типом, мізерним обволосінням обличчя і пахвових западин, ріст волосся на лобку за жіночим типом) характеризує класичний варіант синдрому Клайнфельтера. Хворі звертаються до лікаря зазвичай в зрілому віці з скаргами на безпліддя і гінекомастію. У багатьох хворих, крім того, є скарги на зниження потенції, відсутність статевого обволосіння. Статевий член нормальних розмірів або зменшений, яєчка щільні, маленькі (довга вісь менше 2 см). При біопсії яєчка знаходять гіаліноз звитих сім'яних каналців, гіперплазію клітин Лейдіга, зменшення числа або відсутність клітин Сертолі, сперматогенез відсутній. Мускулатура розвинена слабо, плечі вузькі, грудна клітка сплюснена. У хворих часто зустрічаються різні диспластичні ознаки: сплюснена потилиця, гіпертелоризм, епікант, виступаючі надбрівні дуги, високе піднебіння, неправильний ріст зубів, прирослі мочки вух, укорочені і викривлені V пальці.

Інтелектуальна недостатність, що відзначається у 25-50 % хворих, виражена, як правило, нерізко, частіше це междова розумова відсталість і дебільність різного ступеня. В більшості випадків формується гетеросексуальна орієнтація, хворі ведуть статеве життя як здорові чоловіки.

Мазоїцизм виявляється менш важкими порушеннями. У чверті хворих з мазоїцизмом яєчка мають нормальний розмір. Сперматогенез відсутній тільки у половини хворих.

Серед супутніх для синдрому захворювань до тих, які часто зустрічаються відносять варикозне розширення вен, захворювання щитоподібної залози, ЦД, остеопороз і хронічні обструктивні захворювання легенів. Ризик раку молочної залози у чоловіків з синдромом Клайнфельтера в 20 разів вищий, ніж у чоловіків з нормальним каріотипом.

Збільшення кількості X-хромосом в каріотипі хворих супроводжується поглибленням інтелектуального дефекту, роз-

ширенням діапазону і збільшенням тяжкості дисплазій і вад розвитку.

Так, всі хворі з каріотипом 48, XXXY були виявлені серед розумово відсталих. У цих хворих значно частіше, ніж при класичному синдромі Клайнфельтера, виявляються гіпоплазія статевого члена і мошонки, крипторхізм, більш виражені порушення постави.

При каріотипі 49, XXXXY симптомокомплекс настільки відрізняється від класичного синдрому Клайнфельтера, що запропоноване його виділення в **синдром тетрасомії**. При цьому варіанті синдрому діти при народженні мають низьку масу тіла. Для зовнішнього вигляду характерні овальне обличчя, гіпертелоризм, косий розріз очей, епікант, косоокість. Спинка кісток носа трохи сплюснена, втиснута, кінчик носа кирпатий. Рот великий, чітко окреслений, вушні раковини великі, недорозвинені, розташовані нижче звичайного. Шия коротка, широка, нерідко з крилоподібною складкою, спостерігаються зміни в хребті і суглобах кінцівок (утруднене згинання). Гіпогонадизм має різку вираженість. Розумова відсталість при тетрасомії у чоловіків зустрічається у всіх випадках і зазвичай супроводжує глибоку дебільність або імбецильність.

Хвороба Дауна (синдром трисомії хромосоми 21, монголізм) описаний в 1866 році під назвою монголоїдна ідіотія.

Трисомія 21 є найчастішою хромосомною патологією у людини. Частота хвороби Дауна серед новонароджених складає, за даними різних авторів, від 1:290 до 1:1950. Серед хворих на олігофренію хвороба Дауна – найчастіша нозологічно самостійна форма, вона складає близько 10 %.

У матерів хворих буває несприятливий акушерський анамнез (викидні, мертвонародження), вагітність, при яких народжуються хворі і які супроводжуються токсикозом, загрозою викидня і іншими ускладненнями. Дитина часто народжується із зменшеною масою.

Хворі настільки схожі один на одного, що говорять не про діагностику, а про «упізнавання» цієї патології. При хворобі Дауна, за даними різних авторів, зустрічається від 9 до 29 со-

матичних аномалій; ті з них, що найчастіше зустрічаються, представлені в таблиці 8.2.

Таблиця 8.2

Основні ознаки хвороби Дауна (за С.І. Козловою і співавт., 1996) [4]

Ознака	Частота зустрічальності, %
Плоске обличчя	90
Шкірна складка на шиї у новонароджених	81
Монголоїдний розріз очей	80
Епікант	80
Брахіцефалія	81
Відкритий рот	65
Короткий ніс	40
Плоске перенісся	52
Страбізм	29
Пігментні плями по краю райдужки – плями Брушфільда	19
Плоска потилиця	78
Диспластичні вуха	43
Аркоподібне піднебіння	58
Аномалії зубів	65
Борозенчастий язик	50
Катаракта у віці старше 8 років	66
Коротка широка шия	45
Короткі кінцівки	70
Брахімезофалангія	70
Клинодактилія V	66
Гіперрухливість суглобів	80
Вроджені вади серця	40
Поперечна долонна складка	45

У 8 % випадків спостерігається атрезія або стеноз дванадцятипалої кишки, лейкоз. До ендокринних порушень, що нерідко спостерігаються при хворобі Дауна, належать ожиріння, а також затримка росту, гіпотиреоз, гіпогонадізм в обох статей при неуточненій гонадотропній функції гіпофіза, зниження толерантності до вуглеводів аж до розвитку маніфестного цукрового діабету.

Серед неврологічних симптомів часто спостерігається м'язова гіпотонія, порушення функції вестибулярного апарату, недостатня моторика. Грубі вогнищеві симптоми ураження центральної нервової системи зустрічаються рідко, частіше діагностуються страбізм, ністагм, зміна рефлексів.

Розумова відсталість при повній трисомії 21 виявляється практично у всіх хворих, інтелектуальний дефект посилюється з віком. Регулярна трисомія складає 90-93 % всіх випадків хвороби Дауна, 3-4 % хворих мають транслокаційний і 2 % – мозаїчний варіант. Виявлення часткової трисомії 21 у ряду хворих з фенотипом хвороби Дауна показало, що всі особливості клінічного сиптомокомплексу при цьому захворюванні пов'язані з трисомією певного невеликого сегмента довгого плеча хромосоми 21-21q22. При частковій трисомії 21, що не включає цієї ділянки, хворі мають розумову відсталість з неспецифічною клінічною картиною.

При консультації сім'ї з синдромом Дауна необхідно проводити цитогенетичне обстеження хворої дитини, не дивлячись на встановлення клінічного діагнозу. Це обумовлено тим, що розрахунки генетичного ризику істотно розрізнятимуться залежно від цитогенетичної форми захворювання. Як і при інших хромосомних аномаліях, при хворобі Дауна прогноз для життя залежить від вираженості уродженої аномалії. При грубих вадах розвитку діти вмирають в перші дні і тижні життя. Разом з тим описані хворі старше 50 років.

Синдром Шерешевського-Тернера (синдром Тернера, моносомія X, синдром Ульріха-Тернера). Захворювання вперше описане Н.А. Шерешевским в 1925 році, Turner в 1938 році. Цей хромосомний синдром зустрічається з частотою 1 на 2500-3000 новонароджених дівчаток.

Цитогенетична картина синдрому Шерешевського-Тернера представлена частковою або повною відсутністю другої статеві хромосоми (X або Y). Стандартні методи дослідження хромосомного набору дозволяють виявити тільки чисту моносомію 45X і деякі мозаїчні варіанти хромосомних аномалій (45X/46XX; 45X/46XY). Чиста 45X-моносомія зустрічається тільки у 50-60 % хворих.

Клінічні прояви синдрому надзвичайно різноманітні, ступінь їх вираженості украй варіабельний. До найбільш постійних клінічних характеристик належать низькорослість і гіпергонадотропний гіпогонадізм.

Хворі при народженні мають жіночий фенотип. Внутрішні статеві органи (матка і піхва) сформовані зазвичай правильно, але залишаються інфантильними. Молочні залози відсутні. Зовнішні статеві органи – жіночі, інфантильні, іноді з гіпертрофією клітора.

У 5-7 % дівчаток з синдромом Шерешевського-Тернера, переважно з мозаїчним варіантом каріотипу, відзначають спонтанний пубертат, в окремих випадках спостерігається збільшення молочних залоз. Описані також випадки спонтанних вагітностей і пологів.

Приблизно половина хворих народжується з низькою масою тіла і довжиною 49 см і менше. Надбавка росту в більшості випадків складає 2-3 см в рік, «ростові стрибки» відсутні. Кінцевий зріст в середньому на 20 см нижче за середньопопуляційний зріст дівчаток. Маса тіла хворих з віком стає надмірною по відношенню до зросту.

Лімфатичний набряк кистей і стоп, що дозволяє запідозрити синдром вже в пологовому будинку, зберігається від декількох днів до 2-3 років. Діагностично значущою ознакою є надлишок шкіри в ділянці потилиці і задньої поверхні шиї, який надалі перетворюється в «крилоподібні» шкірні складки, що йдуть від соскоподібного відростка до плечового суглоба (*pterygium coli*). Після видалення шкірних складок часто утворюються післяопераційні келоїдні рубці. Хворі кремезні, з широкими плечима і вузьким тазом, короткими нижніми кінцівками, широкою грудною кліткою з добре розвиненою мускулатурою, крилоподібними лопатками.

Інша симптоматика представлена короткою шиєю, низькою межею росту волосся на шиї, антимонголоїдним розрізом очей, гіпертелоризмом, птозом, «готичним» піднебінням, мікрогенією, вальгусною девіацією ліктьових суглобів. У 30 % випадків зустрічаються вроджені вади серця, в решті ви-

падків відзначають пролапс мітрального клапана, артеріальну гіпертензію.

Часто виявляється порушення толерантності до вуглеводів, можливі легкі прояви гіпотиреозу.

Рівень розумового розвитку варіює, хворі навіювані, уперті, вважають за краще грати з молодшими дітьми. Більшість хворих можуть вчитися в масовій школі.

Продукція естрогену у хворих значно понижена, різко підвищена секреція гонадотропних гормонів. Ультразвукове обстеження органів малого таза і черевної порожнини дозволяє виявити аномалії розвитку внутрішніх органів, гіпоплазію або аплазію яєчників.

Принципи лікування хворих з гіпогонадізмом визначаються генезом патології. При гіпергонадотропному (первинному) гіпогонадізмі застосовується постійна замісна терапія статевими гормонами з препубертатного або пубертатного віку.

Хворим з гіпогонадотропним (вторинним) гіпогонадізмом показано лікування гонадотропінами і/або гонадоліберином, починаючи з раннього препубертатного віку. При неповному ефекті у дорослих приєднується замісна терапія статевими гормонами. Паралельно доцільно активувати розвиток статевих залоз за допомогою вітамінів, біостимуляторів, фізіотерапії і ін. У хворих з крипторхізмом проводять лікування хоріонічним гонадотропіном, а за відсутності ефекту показана орхідопексія.

8.2. Синдроми з гіперкортицизмом

Серед генетичних синдромів з проявами ендогенного гіперкортицизму найбільша кількість досліджень присвячена вузликівій гіперплазії кори надниркових залоз (ВГКНЗ), яка вперше описана в 1949 році, а в даний час представлена не тільки на сторінках періодичних видань, але і виділена в самостійну форму гіперкортицизму в керівництвах з клінічної ендокринології [13, 15, 16].

Для позначення цієї патології використовуються терміни: сімейна хвороба Іценка-Кушинга [17], сімейний синдром Кушинга з первинним адрено-кортикальним мікроаденоматозом [18], первинна адрено-кортикальна нодулярна дисплазія [19], первинна пігментна мікронодулярна хвороба надниркових залоз [20], АКТГ-незалежний синдром Кушинга [21] та інші.

ВГКНЗ відносять до спадкових захворювань з автосомно-домінантним типом передачі, хоча описані і спорадичні випадки цієї патології, а також є припущення про її гетерогенний характер [22, 23].

До особливостей ВГКНЗ загальноприйнято відносити функціональну автономність кори надниркових залоз. В той же час, існує точка зору, згідно з якою походження ВГКНЗ зв'язане з тривалою гіперстимуляцією кори надниркових залоз в результаті надмірної секреції АКТГ. Сімейний синдром Кушинга, обумовлений АКТГ-продукуючою аденомою гіпофіза, в даний час розглядається в рамках синдромів множинної ендокринної неоплазії або МЕН-синдромів. Цей варіант ВГКН можна віднести до окремої її клінічної форми, патогенетичною особливістю якої є функціональна залежність від стимулювального впливу АКТГ і поєднання з різними пухлинами периферичних ендокринних залоз.

До МЕН-синдромів належить група успадкованих за автосомно-домінантним типом захворювань, пов'язаних з гіперплазією, аденоматозом і карциноматозом більш ніж двох ендокринних залоз [1]. **МЕН-1 синдрому** (синдрому Вермера) властиві різноманітні поєднання уражень, що визначають клінічну картину. При цьому злоякісні пухлини і їх метастази ростуть поволі, так що тривалість життя пацієнтів виявляється достатньо великою [1, 10]. Найчастіше (88 %) зустрічаються множинні аденоми навколощитоподібних залоз, що виявляються симптомами гіперпаратиреозу [4, 10, 11]. На другому місці за частотою (81 %) стоїть ураження підшлункової залози, що супроводжується надмірною продукцією інсуліну і/або глюкагону, соматостатину, шлунково-кишкових гормонів. З аденомами гіпофіза (65 %) пов'язані акроме-

галія, синдром галактореї-аменореї і симптомокомплекс ендогенного гіперкортицизму. Дві інші форми ВГКНЗ належать до АКТГ-незалежних і розрізняються наявністю при одній з них і відсутністю при іншій **симптомокомплексу Карнея**. Останній, описаний в 1980 році, включає, разом з кушингоїдними ознаками, передсердну міксому, слизистий нейрофіброматоз і пігментні плями шкіри [24]. Для його позначення запропоновані різні терміни, зокрема Swiss-синдром [25], а також акронімічні: NAME-синдром (Nevi, Atrial мухома, Mioxoidneurohybromata, Ephyllides-веснушки) і LAMB-синдром (Lentigenes, Atrial мухома, Mucocutaneus мухома, Blue nevi). Проте найчастіше вказаний симптомокомплекс називається синдромом або комплексом Карнея, за іменем автора, що представив якнайповніший його клінічний опис.

Звертає на себе увагу те, що як типовий прояв синдрому Карнея представлені пухлини різної локалізації: сім'яників, молочних залоз, яєчників, матки, шлунково-кишкового тракту. Описані рак і доброякісні пухлини щитоподібної залози. У деяких дослідженнях відмічений множинний характер пухлин, властивий синдрому Карнея [26, 27, 28, 29].

На основі аналізу літературних даних і власних спостережень А.П. Калинин і співавт. визначили основні складові частини тесту, направленою на верифікацію ВГКНЗ, позначеної як сімейна хвороба Іценка-Кушинга [17]. До них віднесені, зокрема, дитячий або підлітковий вік (або вказівка на початок захворювання в цьому віці), наявність більше одного явного випадку хвороби Іценка-Кушинга в сім'ї, виявлення клінічних ознак синдрому Карнея або пухлин ендокринних залоз (зокрема вузлових форм еутиреоїдного зоба), високий рівень кортизолу крові при низькому або невизначуваному рівні АКТГ, негативний тест до дексамстононом і КРГ, виявлення наднирковозалозних автоантитіл.

Зважаючи на вказані положення, все-таки слід зазначити, що в них не виділені клінічні особливості гіперкортицизму, за винятком вказівки на його розвиток в дитячому або підлітковому віці. Оцінка цих особливостей є особливо важливою

відносно тих випадків ВГКНЗ, які перебігають з відсутністю міксоми серця і інших складових симптомокомплексу Карнея, або коли їх виявлення неможливе.

Аналіз опублікованих робіт дозволяє вважати, що гіперкортицизм у хворих з ВГКНЗ може перебігати у вигляді клінічно маніфестного і розгорненого кушингоїдного синдрому, але частіше виявляється атипово. На атиповий характер перебігу гіперкортицизму у даній категорії хворих указує, перш за все, вік, в якому він діагностується. Хоча спадковий характер патології зумовлює наднирковозалозні порушення ще в період внутрішньоутробного розвитку, в багатьох публікаціях описані не тільки діти, але і дорослі пацієнти. Так, в роботі Carney I.A. і співавт. відмічений вік від 3 до 42 років [26], інші дослідники представляють хворих від 27 до 49 років [30, 31, 32]. Minami і співавт. описали сімейний синдром Кушинга у 69-річної жінки, її сестри 64 років і брата 54 років [21].

Вже сам факт діагностики спадкового захворювання у дорослих пацієнтів свідчить про його торпідний перебіг з поступовим наростанням клінічної симптоматики з віком, що не відповідає розвитку класичного кушингоїдного синдрому. До того слід додати і вірогідність періодичності в проявах гіперкортицизму у хворих з ВГКНЗ, на що вказано і в роботі Kirschner [33].

До особливостей сімейного синдрому Кушинга можна віднести відсутність репродуктивних порушень у жінок, тоді як стійка аменорея – один з ранніх і тих, що найбільш часто зустрічаються, проявів типових форм ендогенного гіперкортицизму.

На відміну від типової хвороби Іценка-Кушинга, яка вражає жінок в 5 разів частіше, ніж чоловіків, і характеризується двосторонньою гіперплазією кори надниркових залоз, сімейний синдром Кушинга може перебігати як з двостороннім, так і одностороннім ураженням, зустрічаючись з однаковою частотою у жінок і чоловіків [19].

Таким чином, вищевикладене дозволяє вважати, що труднощі діагностики ВГКНЗ багато в чому зв'язані з атиповістю проявів гіперкортицизму.

Це цілком узгоджується з думкою В.М. Трофимова і О.И. Нечай, що спостерігали 64 хворих, і таких, що зробили висновок про те, що діагноз первинної адренкортикальної модулярної дисплазії тільки за клінічними ознаками утруднений.

Як указувалося, симптомокомплекс, описаний Carney I.A. і співавт., включав, разом з ознаками синдрому Кушинга, передсердну міксому і зміни шкіри. Останні представлені шкірними міксомами, пігментними порушеннями або їх поєднаннями.

Авторами описано два типи пігментних уражень шкіри: маленькі (0,2-2 мм), коричневі або темно-коричневі, круглі, безладно розташовані утворення, що не підносяться або нерізно підносяться, типу лентіго і круглі (до 8 мм) блакитні або чорні куполоподібні утворення – блакитні невуси. Пігментні плями шкіри як типовий прояв синдрому Карнея описані в абсолютній більшості сучасних досліджень. Кажучи про пігментні плями шкіри, слід зазначити, що ця шкірна аномалія – предмет особливої уваги лікарів-генетиків, оскільки є однією з ознак захворювань, що об'єднуються в групу факоматозів (phakos-пляма), що відносяться до онкогенетичних або полі-онкосиндромів. При цих захворюваннях схильність до розвитку пухлин збільшується в десятки і сотні разів [34, 35].

Синдром Карнея не розглядається з позицій його можливої приналежності до факоматозів, проте звертає на себе увагу те, що пухлини різних органів, зокрема множинні, віднесені до типових проявів цього захворювання.

Метод лікування хворих з ВГКНЗ визначається верифікацією клінічного варіанта патології. Залежно від вираженості симптоматики показані двостороння тотальна адреналектомія з подальшою замісною терапією глюко- і мінералокортикоїдами або лікування інгібіторами наднирковозалозного стероїдогенезу.

Серед синдромальних форм факоматозів, представлених в літературі, вдалося виявити лише один синдром, що супроводжується патологією кори надниркових залоз. Мова йде про **синдром Лешке**, названий також синдромом Parkes Weber

або спадковою пігментною дистрофією. Авторський опис синдрому, датований 1922 роком, представляє жінку середнього віку з численними коричнево-чорними плямами на шкірі [36]. Поєднання адинамії з порушенням пігментного обміну нагадувало гіпокортицизм, проте виявлення порушень обміну глюкози (гіперглікемія) на тлі симпатикотонії підтвердили наявність гіперфункції кори надниркових залоз. Рентгенографічно було виявлено збільшення надниркових залоз і яєчників. Автором висловлено припущення, що описане ним захворювання є одним з варіантів хвороби Реклінгаузена. Остання, за сучасними даними, є формою факоматозу, що часто зустрічається, і зазвичай позначається терміном «нейрофіброматоз». Сумніву відносно самостійності синдрому Лешке і припущення про його приналежність до стертої форми нейрофіброматозу висловлено також Ortonne і співавт. [35].

Наявність пігментних плям шкіри у хворих з ВГКНЗ можна вважати закономірною, якщо врахувати, що ця шкірна аномалія розглядається як один з проявів мезодермальної дисплазії, а кора надниркових залоз відноситься до органів мезодермального походження [37, 38]. В зв'язку з цим заслуговують уваги дослідження Fraumeni і співавт. [39], що представили опис дітей з пухлинами кори надниркових залоз. До фенотипічних особливостей хворих віднесені пігментні плями шкіри у поєднанні з множинними аномаліями розвитку різних органів і систем.

Серед відомих спадкових синдромів з плямистою пігментацією шкіри кушингоїдний синдром у поєднанні з ВГКНЗ описаний у хворих з **синдромом Мак-К'юн-Олбрайта** [39]. Цей синдром позначається також як синдром Вейна-Мак-К'юн-Олбрайта або множинна фіброзна остеодисплазія з передчасним статевим розвитком і пігментними плямами. Описаний в 1937 році. До особливостей гіперкортицизму при даному захворюванні віднесені його розвиток в ранньому дитинстві і зниження рівня АКТГ крові.

Пігментні плями нерідко відзначають з народження, з віком кількість їх зазвичай збільшується. Колір плям варіює від

світло-кавового до шоколадного, форма різноманітна, нагадує гірлянди, географічні карти. Плями локалізуються на спині, животі, сідницях, стегнах і часто розповсюджуються сегментарно.

Одним з частих ендокринних проявів синдрому є вузловий зоб, рідше зустрічається дифузний зоб з явищами гіперфункції щитоподібної залози.

Передчасний статевий розвиток зустрічається у половини уражених дівчаток і в одиничних випадках – у хлопчиків. Менструації з'являються вже в 3-4-річному віці, можуть припинятися і поновлюватися спонтанно. Вміст естрогену в крові підвищений. Статева функція і фертильність у дорослих хворих збережені. У дівчаток нерідко виявляються кісти яєчників, які можуть регресувати мимоволі.

Ріст хворих з передчасним статевим розвитком прискорений. В окремих випадках описують гігантизм і/або акромегалію, що пов'язане з аденомою гіпофіза.

Серед ендокринно-обмінних порушень виявляються також ожиріння, гіперпаратиреоз і гінекомастія.

Ураження кісток характеризується заміщенням кісткової тканини фіброзною. Гістологічно виявляються скупчення, що складаються з функціонально неповноцінних остеобластів, які на рентгенограмах визначаються як ділянки неоднорідного розрідження з псевдокістами. Виникають патологічні переломи і деформації кісток, болі при навантаженні, кульгавість. Ураження скелета звичайно асиметричне і може бути єдиним проявом захворювання. Найчастіше вражаються кістки нижніх кінцівок, рідше – верхніх кінцівок, і дуже рідко – черепа. У 70 % хворих відзначають асиметричне укорочення ніг, кульгавість, переломи, викривлення кісток, формування несправжніх суглобів. Зрідка відбувається переродження ділянок дисплазії в саркому. Унаслідок фіброзної дисплазії черепа можуть знижуватися зір і слух.

Тип успадковування: переважна більшість випадків захворювання спорадичні. Існує припущення, що дана патологія є результатом соматичної і автосомно-домінантної леталь-

ної мутації. При цьому життєздатними виявляються мозаїки по патологічному гену.

Передчасний статевий розвиток у хворих з синдромом Мак-Кон'юн-Олбрайта не піддається лікуванню агоністами люліберину. З метою блокування синтезу естрогенів у дівчаток пропонується використання тестолактону. Кістки яєчників вимагають лише спостереження, а ураження щитоподібної залози – хірургічного лікування. Хворі з скелетними деформаціями потребують ортопедичної корекції.

До спадкових форм гіперкортицизму Е.А. Беникова і співавт. [1] відносять також **сімейну карциному надниркових залоз**. Автори посилаються на літературні описи (перші з них відносяться до 1967 року), а також на власні спостереження, що стосуються однієї сім'ї. Більшість описаних випадків цього захворювання спорадичні.

Клінічно це захворювання виявляється гіперкортицизмом, частіше важким, з вираженим андрогенним компонентом, що обумовлює передчасне статеве дозрівання, що перебігає у хлопчиків за ізосексуальним, а у дівчаток за гетеросексуальним типом.

Серед інших симптомів описані гемігіпертрофія, пухлини іншої локалізації. Передбачається наявність рецесивного онкогена, локалізованого в короткому плечі 11 хромосоми, що сприяє виникненню аденокарциноми.

При лабораторному обстеженні виявляються підвищені рівні наднирковозалозних стероїдів при нормальному або низькому вмісті в крові АКТГ. Для остаточного діагнозу необхідна візуалізація пухлини. Слід пам'ятати про можливість двостороннього ураження, метастазування і поєднання з пухлинами іншої локалізації.

Лікування – хірургічне, можуть використовуватися також адренолітики.

8.3. Синдроми з гіпоглікемією

Синдром Відеманна-Беквіта (синдром омфалоцеле, макроглосії, гігантизму, EMG-синдром) вперше описаний Н. Wiedemann і J. Beckwith в 1963 році. У новонароджених була відмічена гіпоглікемія у поєднанні з соматичними змінами.

Назва «EMG-синдром» походить від трьох найбільш маніфестних ознак – екзофалос (E), макроглосія (M) і гігантизм (G). Серед представлених в таблиці 8.3, властивих синдрому ознак основними є макроглосія, грижа і інші пупкові аномалії, а також гіпоглікемії.

Макроглосія виявляється в будь-якому віці дитини, часто відмічається з народження. Язик може не поміщатися в роті, за рахунок чого рот дитини відкритий, а обличчя нагадує хворого з гіпотиреозом. Збільшений язик утруднює смоктання і навіть дихання новонародженого, у більш старших дітей спостерігаються дизартричні розлади.

Гіпоглікемія у новонародженого маніфестує на першу-другу добу; коматозні стани, що розвиваються за рахунок цього, можуть спричинити смерть дитини на першому році життя або важке органічне ураження мозку, що супроводжується розумовою відсталістю. Розвиток гіпоглікемічних станів пов'язаний з гіперплазією острівцевих клітин підшлункової залози, що призводить до гіперінсулінемії. З гіперпродукцією інсуліну, який володіє анаболітичною дією, що починається ще внутрішньоутробно, пов'язують як макроглосію, макросомію, вісцеромегалію, так і схильність до розвитку пухлин паренхіматозних органів. Явища гіперглікемії мимоволі зникають протягом перших місяців життя хворого, у старших дітей їх вже не буває.

Схильність до збільшення маси тіла відзначають вже при народженні, маса тіла новонародженого зазвичай перевищує 4000 г, а довжина – 52 см. Внутрішньоутробна вісцеромегалія, мабуть, є причиною утворення різних гриж, зокрема характерного для синдрому омфалоцеле (пуповинної грижі). Пуповинна грижа діагностується у новонародженого і може

Таблиця 8.3

**Симптоматика синдрому Відемманна-Беквіта
(за Е.А. Бениковою і співавт., 1993)**

Характерно	Часто	Іноді
Макрогліосія, 82-95 %	Гемігіпертрофія, 13-14 %	Злоякісні новоутворення внутрішніх органів, 5 %
Прискорення осифікації, 21-95 %	Спленомегалія або додаткова селезінка, 14 %	Гіперплазія клітора
Гіпоглікемія, 30-50 %	–	Збільшення матки і сечового міхура
Пуповинна грижа і інші пупкові аномалії, 75 %	Розумова відсталість легкої або середньої тяжкості, 12 %	Стеноз тонкого кишечника Гіпоспадія
Збільшена маса тіла при народженні	Виступаюча потилиця Широкі метафізи довгих кісток	Двурога матка
Постнатальний гігантизм, 32 %	Крипторхізм	Полідактилія
Насічки на мочці вуха, 38 %	Діафрагмальна грижа, 7 %	Потворність розвитку нирок і сечоводів
Пігментні і «палаючі» невуси, 32 %	Легка мікроцефалія, 14 %	Гідроцефалія
Гепатомегалія 32 %	Екзофтальм, відносна гіпоплазія орбіт	Порушення повороту кишечника
Поліцитемія у новонародженого, 19 %	Ямки на задній поверхні завитка вуха	Дефекти серцевих перегородок Гіперкальціємія 5 % Гіперплазія тимуса Неправильна добуляція легенів
Цитомегалія кори надниркових залоз у плода	Ущільнення спинки носа	
Гіперплазія нирок і підшлункової залози, 23 %	Гіперліпідемія, гіперхолестеринемія	
Медулярна ниркова дистрофія	Асиметрія тіла, 13 %	Пахова грижа, 6 %
Гіперплазія клітин Лейдіга		
Гіперплазія амфифільних клітин гіпофіза		

бути різною за величиною, іноді досягаючи розмірів дитячої голівки.

Макросомія із збільшенням м'язової тканини і підшкірного жирового шару відмічається з народження або розвивається постнатально. Постнатальний гігантизм належить до менш постійних ознак, іноді виявляється збільшенням однієї половини тіла.

Тип успадковування захворювання – автосомно-домінантний. В деяких випадках виявляються структурні перебудови 11 хромосоми.

Лікування передбачає боротьбу з гіпоглікемією шляхом застосування частого дробного харчування з високим вмістом вуглеводів. У важких випадках доцільне використання препаратів глюкагону, соматостатину, глюкокортикоїдів і адреналіну. Призначення ноотропних препаратів показане у зв'язку з вірогідністю розвитку гіпоглікемічної енцефалопатії. Уроджені аномалії розвитку (грижі, макрогლოსія, пороки серця) у ряді випадків вимагають хірургічного втручання. Висловлюються пропозиції, що в особливо важких випадках показана часткова панкреатомія.

Хвороба Гірке (глікогенез типу I, хвороба накопичення глікогену, тип I) описана в 1929 році.

Захворювання обумовлене дефектами ферментної системи печінки, що перетворює глюкозо-6-фосфат в глюкозу. Порушується як глікогеноліз, так і гліконеогенез, що приводить до гіпоглікемії голодування з лактацидозом, гіперурикемії і гіпертригліцеридемії.

У грудних дітей хвороба перебігає зазвичай безсимптомно. Частіше захворювання діагностується через декілька місяців після народження, коли виявляється збільшення живота і гепатомегалія. Відзначають задишку і субфебрильну температуру без ознак інфекції. Вранці з'являються гіпоглікемічні стани, тривалість і тяжкість поступово збільшуються. Характерні гіпертрофія м'язів, затримка росту і фізичного розвитку, надмірне відкладення жиру під шкірою. Дитина стає схожою на хворого з синдромом Кушинга. Порушення функції тромбо-

цитів виявляється повторними носовими кровотечами або кровоточивістю після стоматологічних і інших хірургічних втручань. УЗД і екскреторна урографія виявляють збільшення нирок. У дуже важких випадках може розвинути тубулопатія з глюкозурією, фосфатурією, гіпокаліємією і аміноацидоурією. Гіпоглікемія і кетоацидоз підсилюють вторинні інфекції. Інтелект нормальний. З віком може розвинути подагра.

Біохімічне дослідження виявляє гіперлактацидемію, гіпоглікемію, гіперліпидемію, гіперурикемію. Кількість тромбоцитів збільшена.

Генетичний ризик для сибсів високий, пренатальна діагностика неможлива.

Лікування захворювання передбачає обмеження в їжі жирів і дробне часте харчування з великою кількістю вуглеводів. У важких випадках показано годування через зонд.

У зв'язку з гіперліпидемією і гіперурикемією доцільне застосування ліпотропних, гіпохолестеринемічних, урикодепресивних препаратів, а також призначення відповідної дієтотерапії. Адекватне лікування може забезпечити сприятливий вітальний прогноз, полегшення перебігу захворювання з віком, збереження інтелекту.

До захворювань, що супроводжуються ожирінням, у поєднанні з гіпоглікемічними станами, належать вищеописані синдром Прадера-Віллі, а також МЕН-1-синдром, до складу якого входить інсулінома.

8.4. Синдроми з цукровим діабетом

Синдром Альстрема описаний в 1959 році. До основних його проявів належать ЦД, ожиріння, атипова пігментна дегенерація сітківки, нейросенсорна глухота, нефропатія.

На першому році життя з'являються ністагм і світлобоязнь, ретиніт. Поступово прогресує зниження центрального і периферичного зору, може розвинути сліпота. З раннього дитинства формується ожиріння.

У юнацькому віці стає помітним зниження слуху аж до повної глухоти.

Після пубертатного періоду з'являються ознаки інсуліно-незалежного ЦД, який часто ускладнюється нефропатією, що призводить до хронічної ниркової недостатності.

Статевий розвиток частіше нормальний, іноді спостерігається чоловічий гіпогонадизм. При біопсії яєчок виявляють аплазію гермінативних клітин, склероз сім'яних каналців.

Інтелект зазвичай збережений. У хлопчиків захворювання зустрічається удвічі частіше. У ряді випадків спостерігається гіпергонадотропний гіпогонадизм.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Для корекції порушень вуглеводного обміну показана дієтотерапія і, при необхідності, цукрознижувальні засоби.

Синдром Моріака (вторинний цукровий глікогенез) описаний Р. Mauriac в 1930 році. Цей синдром характеризує ЦД дитячого віку, коли довгий час на тлі неадекватної інсулінотерапії глікемія залишалася погано контрольованою.

Провідними клінічними ознаками синдрому Моріака є затримка фізичного і статевого розвитку, гепатомегалія, нерідко у поєднанні з кушингоїдним ожирінням, коли жирові відкладення розташовуються на щоках і тулубі, при цьому кінцівки залишаються худими.

Ускладненням ЦД є раннє ураження сітківки очей, до якого може приєднатися катаракта, нерідко виявляється загальний остеопороз.

Крім корекції обмінних порушень, хворі з синдромом Моріака потребують симптоматичного лікування.

Крім вказаних захворювань, для яких ЦД є провідною клінічною ознакою, він може спостерігатися при синдромах Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, Морганьї-Мореля-Стюарта, Прадера-Віллі, Клейнфельтера, Дауна.

8.5. Синдроми із затримкою росту

Здорова людина може мати низький зріст як наслідок накопичення в родоводі генів низькорослості, при цьому спеціального лікування не вимагається. Проте за наявності психологічних проблем, зв'язаних із затримкою росту, може бути використана рістстимулююча терапія за допомогою препаратів, що індукують підвищення секреції СТГ (аргінін, поліінулін і ін.), а також засобів з анаболічною дією, зокрема, вітамінів А, В₁, В₁₂, фолієвої кислоти і ін. Протипоказане застосування анаболічних стероїдів, оскільки прискорення осифікації, що викликається ними, може привести до зменшення показників динаміки росту.

Найважливішими ростовими регуляторами є СТГ, інсулін, тиреоїдні і статеві гормони. Нормальний ріст можливий лише при оптимальному рівні гормонів, а при їх недостатності в дитячому і підлітковому віці ріст затримується.

Низькорослість характерна для більшості вищеописаних захворювань, що супроводжуються ожирінням у поєднанні з гіпогонадізмом (синдромів Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, Прадера-Віллі, Бересона-Форсмана-Лемана, Кохена, де Тоні, Хангарта, карликовості Ларона), хромосомних синдромів Шерешевського-Тернера і Дауна, а також сімейної хвороби Іценка-Кушинга, синдрому Моріака, хвороби Гірке.

Нижче представлені інші варіанти синдромів із затримкою росту, які можуть поєднуватися з надміром маси тіла або ожирінням.

Ожиріння у поєднанні із затримкою росту і місяцеподібним обличчям характерне для псевдогіпопаратиреозу, який прийнято називати **спадковою остеодистрофією Олбрайта** (синоніми: конситуціональна хронічна гіпокальціємія, спадкова остеодистрофія, синдром Олбрайта, синдром Мартіна-Олбрайта).

Вперше F. Albright і E. Martin в 1942 році описали 3 хворих з симптомами гіпопаратиреозу, але без адекватної реакції на введення паратиреоїдного гормону. Автори припустили, що

при цьому захворюванні страждає реакція тканин на нормальний рівень паратгормону, і запропонували назву «псевдогіпопаратиреоз». Через 10 років F. Albright описав клінічну форму даного захворювання без гіпокальціємії і тетанії. Цей синдром отримав назву «псевдо-псевдогіпопаратиреоз».

Клінічні особливості синдрому зв'язані, перш за все, із змінами скелета і порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну. До соматичних особливостей, крім ожиріння, круглого лиця і низькорослості, належать коротка шия, укорочення метакарпальних і метатарзальних кісток, пов'язане з передчасним закриттям епіфізів. Частіше спостерігається укорочення IV і V пальців. Відзначають також явища кальцифікації м'яких тканин, підшкірні кальцифікати частіше виявляються на грудях і животі, рідше – в ділянці ахіллового сухожилля. У деяких хворих кальцифікати виявляються вже при народженні. Порушення мінерального обміну (гіпокальціємія і гіперфосфатемія) клінічно виявляються також тетанією, спазмом м'язів, судомами, затримкою прорізування зубів, гіпоплазією їх емалі.

Найбільш характерні тетанічні судоми. У дітей вони частіше відмічаються у м'язах ніг, але можуть захоплювати будь-які ділянки мускулатури. Можливий розвиток і справжнього епілептиформного синдрому. Типова підвищена м'язова стомлюваність. Приблизно у 20 % випадків спостерігається помірно виражена, непрогресуюча розумова відсталість.

При медико-генетичному консультуванні слід виходити з гіпотези домінантного успадковування.

Для лікування використовуються препарати кальцію і вітаміну D.

Синдром Мак-К'юсіка (V.A. McKusick). Синонім: метафізарна дистрофія. Карликовий ріст з відносно довгим тулубом і короткими кінцівками. Укорочені пальці рук розташовані на зразок спиць в колесі. Перерозтяжність суглобів кистей і пальців поєднується з тугою рухливістю ліктьових суглобів. Часто спостерігається ламкість і укороченість нігтів. Грудна клітка нерідко дзвоноподібної форми. Можливе по-

еднання з кишковими аномаліями – мегаколон, мальабсорбція. Ожиріння розвивається у дорослих.

Рентгенологічні зміни частіше виявляються в колінних суглобах і коротких трубчастих кістках: метафізарні лінії хвилястої конфігурації, різко відмежовані. Зони звапніння розширені, потовщені, іноді з кістозними змінами.

Тип успадковування – автосомно-рецесивний.

Синдром Дебре-Марі (R. Debre, P. Marie, 1938) – це варіант гіпоталамо-гіпофізарного нанізму з ізольованими розладами водного обміну. Відставання в рості і ожиріння спостерігаються з дитинства. У пубертатний період виявляються ознаки гіпогонадизму, обумовленого дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи. Недостатньо розвинені статеві органи і вторинні статеві ознаки.

Періодично розвивається неадекватна продукція вазопресину, що супроводжується спрагою, набряклістю і олігурією з відносно високою щільністю сечі. Олігурія змінюється поліурією з малоконцентрованою сечею. Характерні гіпотермія, гіпотенурія, гіпоглікемія. Можливий розвиток гіпотиреозу. Інтелект не страждає.

Етіологія захворювання не з'ясована.

Синдром Ноне-Мілроя-Мейжа (Nonne-Milroy-Meige, 1984) (хронічний лімфатичний набряк, сімейний спадковий набряк). Захворювання характеризується щільним, іноді хворобливим набряком гомілок, який іноді може переходити на стопи і стегна. Набряки ніг виявляються вже при народженні, ступінь їх варіює від невеликої припухлості в ділянці кісточок до вираженого збільшення об'єму нижніх кінцівок. Шкіра в ділянці набряку може бути нормальною або стоншеною, при натисканні залишається ямка. Шкірні покриви зазвичай бліді, нормальної температури, можуть бути синюшними. В місці набряків нерідко розвиваються трофічні виразки з вторинною інфекцією.

Вказані зміни зазвичай поєднуються з ожирінням, низькорослістю, нерізко вираженими явищами гіпогонадизму, малими розмірами кистей і стоп. Нерідко виявляється порушен-

ня толерантності до вуглеводів. Рідше спостерігаються х-подібні ноги, торакальний кіфоз, м'язова слабкість, іноді – шийні латеральні перетинки. У хлопчиків може виявлятися набряк яєчка. В окремих випадках відзначають зниження інтелекту.

Тип успадковування – автосомно-домінантний.

У більшості хворих з низькорослістю і ожирінням секреція гормону росту не порушена, тому введення соматотропіну не вимагається. При цьому показана стимуляція ендogenousного гормону росту за допомогою негормональних препаратів. При підвищенні соматотропної функції (карликовості Ларона) подібна терапія не показана. Найявністю синдрому Тернера є показанням для призначення соматотропіну [39]. Доза препарату, що рекомендується, складає 0,375 мг/кг в тиждень, розділена на рівні частини, що приймаються щодня.

8.6. Синдроми з надмірним зростом

Надмірним вважається зріст, що істотно перевищує віково-статеві нормативи. Як і для оцінки затримки росту, однозначного визначення меж норми і патології не існує, може використовуватися розрахунок стандартного відхилення (табл. 8.4).

Патологічно високим слід вважати ріст, що перевищує відповідні нормативи на 2 і більш стандартних відхилення. Якщо надлишок зросту не перевищує 2σ , стан визначається як високорослість. Іноді виділяються субгігантизм і гігантизм (більше 3σ).

Дефінітивний ріст генетично детермінований і формується як мультифакторіальна ознака, що визначається великою групою генів. В порівнянні з генетичними чинниками, компонента середовища відіграє значно меншу роль, тому при оцінці зросту пробанда необхідно враховувати зріст батьків і інших родичів. Сімейно-конституціональний варіант надмірного зросту є нормальною фенотипічною ознакою накопичення у пробанда генів високорослості.

Надмірний зріст може бути також наслідком патологічних процесів, серед яких ведучими є генні дефекти і гормональні порушення. Нижче наведені спадкові захворювання з надмірним ростом і надмірною масою тіла або ожирінням.

Синдром Сотоса (церебральний гігантизм) описаний в 1964 році. Основними ознаками синдрому є надзвичайно швидкий ріст в дитинстві, ожиріння, акромегалія, гіпертелоризм, виступаюча вперед нижня щелепа.

Вже при народженні відмічають збільшення довжини і маси тіла хворих. До 7-8-річного віку діти за зростом і масою тіла набагато випереджають однолітків. Хворі з синдромом Сотоса мають своєрідний зовнішній вигляд: голова збільшена, долікоцефальної форми, антимонголоїдний розріз очей, опуклий лоб. Кисті і стопи великі, широкі. Серед інших ознак зустрічаються сколіоз, синдактилія пальців стоп, плоскостопість, макроглюсія, гіперемія обличчя з одутлістю (так звана лицьова плетора). Діти мають підвищену схильність до простудних захворювань.

Розумова відсталість відмічена у 2/3 описаних хворих, але виражена, як правило, нерізка і не прогресує. Нерідко мають місце судорожний синдром, загальний тремор, атаксія. У деяких хворих відмічається виражена агресивність.

При дослідженні функціональної активності ендокринних залоз певних відхилень від норми не виявляється. Виявляються як підвищені, так і нормальні рівні соматотропного гормону в крові.

При пневмоенцефалографічному дослідженні часто виявляють розширення шлуночків, рідше – нерізко виражену атрофію кори головного мозку.

Синдром зустрічається, головним чином, спорадично, але описані сім'ї з домінантною його передачею.

Синдром Сімсона (синдром диспластичного гігантизму, синдром обличчя бульдога, синдром макросомії – полідактилії). Описаний в 1973 році.

З народження збільшені довжина і маса тіла, інтенсивна надбавка зросту продовжується і далі. Специфічний

зовнішній вигляд хворих визначають обличчя з грубими рисами («обличчя бульдога»), великою головою, короткою шиєю, широким переніссям, кирпатим носом, довгим фільтром, масивною нижньою щелепою, макростомією, товстими губами, великим язиком і деформованими вухами. У хворих відзначають короткі і широкі кисті і стопи з диспластичними нігтями, постаксіальною полідактилією, брахідактилією.

Нерідко виявляються вроджені вади серця, полікістоз нирок, неповний поворот кишечника. Описують також антимоноголоїдний розріз очей, преаурикулярні вирости і ямки, сакральну западину, воронкоподібну грудну клітку, крипторхізм. Інтелект хворих частіше нормальний, проте описані випадки олігофренії.

Передбачається локалізація дефектного гена в проксимальній частині довгого плеча X-хромосоми в регіоні q 13-q 21.

Синдромом Сімсона (I) позначають також постінфекційні порушення гіпоталамічної регуляції, що з'являються у дітей, що перенесли кір або скарлатину [5]. У хлопчиків спостерігаються прискорений ріст, ожиріння, пізній пубертат, жіночоподібний зовнішній вигляд, обволосіння лобка за жіночим типом, жіночі риси вдачі, червоні і рожеві смуги розтягування. У дівчаток синдром представлений прискореним ростом, ожирінням, пізнім пубертатом, гірсутизмом, червоними або рожевими смугами розтягування.

Синдром Лінча-Вірси (H.T. Lynch, M.V. Wierse). Помірне ожиріння поєднується з іхтіозом шкіри з переважним ураженням розгинальних (тильних) поверхонь кінцівок. Характерні високий ріст, євнухоїдизм, гіпоплазія статевого члена, відсутність пігментації мошонки, високий інфантильний голос, нерідко крипторхізм, стерильність.

Успадковування рецесивне, зчеплене з X-хромосоною.

Високорослість у поєднанні з ожирінням характерна також для вищеописаних синдромів Відемана-Беквіта, Мак-К'юн-Олбрайта, Клейнфельтера.

Необхідність медикаментозної терапії у хворих з надмірним зростом визначається прогнозованим кінцевим зростом, а та-

кож психологічними проблемами, що виникають частіше у дівчаток. Застосовують високі дози статевих гормонів, що приводить до прискорення дозрівання скелета і закриття зон росту. Можливе використання соматостатину. Психологічні проблеми вимагають втручання психолога і психотерапевта.

8.7. Синдроми з різноманітною клінічною симптоматикою

Синдром Морганьї (G.V. Morgani). Синоніми: синдром Морганьї-Мореля-Стюарта, синдром Стюарта-Мореля, синдром Морганьї-Стюарта-Мореля, ендокраніоз, гіперостатичний ендокраніоз, метаболічна краніопатія, нейроендокринна краніопатія, внутрішній лобовий гіперостоз.

Захворювання вперше описане в роботі Morgani в 1762 році, коли був наведений випадок коли у сорокалітньої хворої виросла борода, розвинулося ожиріння, а на розтині було виявлено потовщення внутрішньої пластинки лобової кістки. Надалі вказаний симптомокомплекс, доповнений психічними і неврологічними ознаками, був представлений в роботі Stewart R.M. у 1928 році і Morel F. у 1930, 1937 роках.

До теперішнього часу немає єдиної точки зору на етіологію і патогенез синдрому, хоча багато авторів надають провідне значення змінам в гіпоталамо-гіпофізарній системі, з чим зв'язують різноманіття його клінічної симптоматики [1]. Розвиток лобового гіперостозу пов'язують з дегенеративними змінами в кістках черепа і твердій мозковій оболонці, запальними остеоменінгеальними процесами, а також порушенням механічних взаємовідношень між черепом і його вмістом. Юлес і Холло пов'язують розвиток синдрому з гіперфункцією як еозинофільних, так і базофільних клітин аденогіпофіза, припускаючи, що збудження передньої частки гіпофіза при цьому індукується за рахунок змін гіпоталамуса [12].

Синдром Морганьї-Мореля-Стюарта (СММС) прийнято вважати рідкісним захворюванням, що основане на порівня-

но невеликому числі описаних в літературі спостережень. В той же час звертають на себе увагу такі статистичні дані. Ендокраніоз (лобовий гіперостоз і звапніння твердої мозкової оболонки) виявляється у 12 % гінекологічних хворих, що страждають від різних нейроендокринних порушень. Серед обстежених хворих з лобовим гіперостозом в 59 % випадків виявлена наявність як виражених, так і стертих форм СММС.

Віковий склад хворих, що страждають від даного синдрому, в літературі висвітлено неоднозначно. Раніше існувала загальноприйнята думка про те, що СММС є захворюванням жінок до 40 років. В зв'язку з цим доцільно припустити, що розгорнена клінічна картина синдрому формується у жінок клімактеричного віку, тоді як у молодих частіше зустрічаються менш виражені або стерті його прояви.

Клінічна картина СММС характеризується комплексом неврологічних, трофічних, психічних порушень, серед яких до класичної його тріади відносять ожиріння, гірсутизм і лобовий гіперостоз.

Ожиріння розвивається в постпубертатному віці, має прогресуючий перебіг, зазвичай досягає високих ступенів. Незвичайними його проявами є відсутність смуг розтягування, в'ялість шкіри і підшкірної клітковини, за рахунок чого формується жировий фартух і мляве, роздвоєне підборіддя. Особливістю надмірного обволосіння у багатьох випадках є його переважна вираженість на обличчі. З інших ендокринних порушень для синдрому характерні порушення оваріально-менструального циклу, зниження толерантності до глюкози або ЦД.

Серцево-судинна недостатність (набряки нижніх кінцівок, задишка, ціаноз і так далі), що розвивається, формується за рахунок АГ, міокардіодистрофії, гіпертрофії лівого шлуночка серця.

Часто виявляються трофічні виразки, мокнучі екзематозні зміни в складках шкіри, варикозне розширення вен. Описують приростання мочки вух, синофрис, гіперрухливість суглобів.

Одним з ранніх проявів синдрому є головні болі, особливо в ділянці лоба і потилиці. Спостерігаються також порушення сну і епілептиформні напади.

Діагностика захворювання ґрунтується на виявленні поєднання характерної клінічної картини з потовщенням внутрішньої пластинки лобової, рідше – тім'яної кістки. Описують також звапніння діафрагми турецького сідла і твердої мозкової оболонки.

Більшість описаних випадків СММС спорадична, проте відмічений і автосомно-домінантний тип успадковування.

Синдром Клейна-Левіна (hypersomnia periodica) розвивається, головним чином, у підлітків після травматичного або інфекційного ураження мезо- або гіпоталамічної ділянки, що дає підставу розцінювати його як постінфекційний енцефаліт. У розвитку синдрому безперечна участь двох інших етіологічних чинників – конституціонально-спадкового і онтогенетичного.

Патофізіологічною основою синдрому Клейна-Левіна є дисфункція гіпоталамічних центрів парасимпатичної нервової системи, що виявляється нападами вагоінсулярного типу. Під час нападу спостерігається різко виражена сонливість і ментальна загальмованість, в міжнападковий період – емоційна бідність і депресія. Характерні: зниження м'язового тону, забудькуватість, сповільнене мислення, поганий настрій, пітливість, брадикардія, артеріальна гіпотензія. Вміст цукру в крові непостійний, можливі гіпоглікемії. Хворий постійно відчуває невгамований голод. В результаті голоду і поліфагії розвивається ожиріння.

Диференціальній діагностиці синдрому Клейна-Левіна з іншими гіпоталамо-гіпофізарними синдромами (синдромом Піквіка, нарколепсією, пікнолепсією) сприяє встановленню зв'язку з інфекцією, а також характерне поєднання гіперсомнії з патологічним голодом і ожирінням.

Клінічна характеристика **синдрому Желіно** відповідає ожирінню у поєднанні з такими порушеннями, як короткочасні (протягом декількох хвилин) напади непереборного сну,

що виникають кілька разів на день, катаплексія (секундне зникнення м'язового тонусу без втрати свідомості), зміна ритму сну і неспання, галюцинації. Нерідко перед засинанням і після пробудження – двоїння в очах.

Захворювання часто починається в клімактеричному періоді. Розгорнена клінічна картина включає також булімію, схильність до набряків, розлади слиновиділення, дифузний гіпергідроз, порушення вуглеводного обміну (як легку форму цукрового діабету, так і гіпоглікемічні стани). У ряді випадків відмічені ознаки гіпогонадизму, акромегаліодні риси.

Тип успадковування – автосомно-домінантний.

Синдром Панса (J.P. Panse). Захворювання є поєднанням дієнцефально-ретинальної дегенерації і синдрому Дауна. Ожиріння поєднується з високим, рідше карликовим зростом, гіпотрофією геніталій, часто – з пігментним ретинітом, туговухістю, полі- або синдактилією, аномаліями черепа, монголоїдними рисами обличчя, перерозтяжністю суглобів. Характерне різке зниження інтелекту.

Тип успадковування: імовірно автосомно-рецесивний.

Синдром Пейджа (J.H. Page, 1935). Юнацька форма гіпертонії обумовлена порушенням гіпоталамічних структур. Характеризується нестабільною гіпертензією, тахікардією, вегетативною симптоматикою, гіпергідрозом. Часто поєднується із збільшенням щитоподібної залози, рідше – з ожирінням. Періодично на грудях з'являються червоні плями з нерівними краями.

Синдром, що включає ожиріння, полікістоз яєчників, нігроїдний акантоз і інсулінорезистентність. Перше клінічне спостереження синдрому представлено в 1976 році [40].

Нігроїдний акантоз (acanthosis nigricans, чорний акантоз) є папілярно-пігментною дистрофією шкіри з її бурою гіперпігментацією, з локалізацією переважно в ділянці шиї і пахвових западин.

Виділено два типи синдрому залежно від патогенезу інсулінорезистентності. При типі А інсулінорезистентність обумовлена генетичним дефектом інсулінових рецепторів, тоді

як при типі В – з антитілами, блокуючими рецептори інсуліну. Тип В синдрому зазвичай виявляється на тлі генералізованої аутоімунної патології.

З генетично обумовленою інсулінорезистентністю при синдромі типу А зв'язаний розвиток порушення толерантності до глюкози, аж до клінічно вираженої форми цукрового діабету [41]. Захворювання виявляється переважно у дівчат-підлітків і молодих жінок, які звертаються до лікаря з різними менструальними порушеннями, безпліддям, гірсутизмом і іншими клінічними проявами гіперандрогенії. При обстеженні хворих виявляється підвищення рівня тестостерону крові, полікістоз або гіпертекоз яєчників. У дитинстві спостерігається прискорений ріст і м'язові судоми, що повторюються. До фенотипічних особливостей синдрому належать акромегаліодні риси обличчя з прогнатизмом, макрогловією, великими губами і вухами, гіпертелоризмом.

Один з варіантів синдрому типу А пов'язаний з пострецепторним дефектом дії інсуліну, коли є біохімічно нормальні інсулінові рецептори (іноді позначається як тип С). Другий варіант, званий синдромом Rabson-Mindenhall, включає acanthosis nigricans, вірилізацію, інсулінорезистентність, гіперплазію щитоподібної залози, дистрофію нігтів і зубів [42].

Синдром Піквіка (синдром ожиріння-гіповентиляції). Захворювання розвивається в абсолютній більшості випадків у дорослих, виявляється швидко прогресуючим ожирінням, що досягає високих ступенів, з переважним відкладенням жиру в ділянці тулуба і живота. Друга типова клінічна ознака – патологічна сонливість, коли хворі протягом дня неодноразово поринають у поверхневий сон, іноді короткочасний. Хворі можуть засинати в людних, несприятливих для сну умовах, навіть стоячи, при цьому легко прокидаються. Нічний сон частіше переривистий. Під час сну спостерігається поступове зниження глибини дихання, що завершується коротким (менше однієї хвилини) апное, глибоким вдихом і пробудженням.

Розлади дихання призводять до хронічної гіпоксії і розвитку легенево-серцевої недостатності, що супроводжується

ціанозом, набряками, задишкою, гіпертрофією правого шлуночка серця і компенсаторною поліцитемією. Крім того, у хворих описують гіперплазію лімфоїдного кільця носоглотки (що посилює дихальні розлади), брадикардію, часті нічні сечовипускання. Ступінь вираженості клінічних проявів синдрому залежить від тяжкості ожиріння і зменшується при зниженні маси тіла. Характерні для захворювання періодичні здригання виникають в початковій фазі сну і обумовлені короткими скороченнями різних груп м'язів, частіше кінцівок.

Більшість описаних випадків спорадичні, проте відомі сім'ї з ураженими сибсами, що вказує на автосомно-рецесивний тип успадковування синдрому.

ОГОП-синдром представлений симптомокомплексом, основні прояви якого визначили його назву (О – ожиріння, Г – гіпертермія, О – олігоменорея, П – паротит). На тлі рецидивуючого хворобливого збільшення привушної залози розвивається інтермітуюча гіпертермія, у жінки порушується менструальний цикл, формується ожиріння типу Фреліха. Нерідко відмічається депресія, порушується сон, в слині нерідко підвищений вміст фосфору і калію.

Синдром Хенда-Мюллера-Крісчена або гістіоцитоз Х є захворюванням, що характеризується інфільтрацією різних органів нопруженими ліпідами гістіоцитами або пінявими клітинами. Найбільш частим ендogenous проявом інфільтрації гіпоталамуса служить нецукровий діабет, але нерідко відмічаються затримка статевого дозрівання, дефіцит гормону росту, ожиріння. До процесу можуть залучатися легені, печінка і селезінка. До інших проявів синдрому належать кістоподібні ділянки розрідження в кістках черепа, в ребрах, кістках таза і лопатках, а також в кістках кінцівок і хребцях.

Ураження нижньої щелепи створює картину «плаваючих зубів», що призводить до безболісного випадання зубів (зазвичай першими випадають корінні зуби). Інфільтрація очної ямки може викликати екзофтальм.

Синдром належить до хвороб накопичення (спадковий гранулематозний тезауризм холестерину) з можливим авто-

сомно-рецесивним або рецесивним, зчепленим з X-хромосо-
мою успадкуванням.

Синдром Сімонса (прогресуюча ліподистрофія, синдром Барракер, хвороба Барракер-Сімонса) характеризується атрофією підшкірної жирової клітковини в ділянці обличчя, шиї, плечового пояса, грудної клітки при нормальному або надмірному відкладенні жиру в нижній половині тіла. Захворювання описане тільки у жінок, як правило, воно починається після досягнення статевої зрілості. Хворі нерідко скаржаться на головні болі, підвищення АТ, вестибулярні розлади. Прогресуюча ліподистрофія може поєднуватися з різними ендокринно-обмінними порушеннями – нецукровим діабетом, нападами спонтанних гіпоглікемій, набряковим синдромом, ЦД, порушенням менструального циклу аж до вторинної аменореї. Захворювання може перебігати і без супутніх нейроендокринних порушень, при цьому хворих турбують лише косметичні недоліки.

Можна вважати, що цей вид ожиріння є патологічною нейрорецепторною клітинною реакцією різних ділянок тіла на звичайні регулятори жирового обміну, що є підставою віднести його за етіологією до нейрогенних захворювань.

Допускається можливість спадкового генезу даного синдрому (автосомно-домінантне успадкування).

Синдром Шинцеля (описаний в 1904 році) – поєднання ожиріння з гіпоплазією дистальних фаланг або аплазією IV-V пальців рук, недорозвиненим статевим членом, затримкою пубертату, стенозом воротаря, атрезією анального отвору.

Лікування описаних синдромів симптоматичне.

8.8. Ліпоматози

Поняття «ліпоматоз» належить до появи в підшкірній клітковині численних ліпом, що захоплюють сполучнотканинну капсулу або переходять в ділянку нормальної жирової тканини без чіткої межі. Ліпоми можуть бути безболісними,

гістологічно вони відповідають нормальній жировій тканині. Адипоцити ліпом проявляють велику стійкість відносно ліполітичних чинників, вони не зменшуються навіть у змарнілих осіб. Описані ліпоми, що розвиваються в межах внутрішніх органів.

Розвиток ліпом, що проявляють спонтанну або компресійну болючість, характерний для **синдрому Деркума** (описаний в 1892 році). Цей синдром описує як спадкову (можливо, з автосомно-домінантним типом передачі) хворобливу, часто симетричну гіпертрофію жирової тканини на тілі і кінцівках у поєднанні з адинамією, астеною, депресією, шкірним свербінням. Больові відчуття в ділянці жирових скупчень, що з'являються при пальпації або навіть легкому дотику, відрізняють синдром Деркума від інших видів ліпоматозу. Іноді хворобливість визначається в ділянках жирової тканини, що не приймають форми пухлин (lipolgia). Такого роду болючість підшкірної клітковини слід диференціювати з її ураженням запального характеру.

Захворювання маніфестує на 3-4 десятиліттях життя, в 5 разів частіше вражає жінок. Генетичний ризик для потомства хворих в сімейних випадках високий, проте незначна тяжкість захворювання не вимагає обмеження дітонародження у сім'ї.

Одним з варіантів синдрому Деркума є **синдром Грамма** (описаний в 1933 році). Виявляється переважно у жінок літнього віку і характеризується прогресуючим ожирінням з переважним відкладенням жиру в ділянці колінних суглобів, деформуючим артрозом колінних суглобів, коратодермією, частіше в ділянці кінцівок. До частих проявів синдрому належить артеріальна гіпертензія.

Тип успадкування: імовірно автосомно-домінантний.

Різновидом спадкового множинного ліпоматозу є **синдром Маделунга** (описаний в 1888 році). Синоніми: дифузна ліпома шиї, доброякісний симетричний ліпоматоз, жирна шия Маделунга, синдром Лонца-Бансода, хвороба Маделунга, ліпоматоз Маделунга.

Синдром Маделунга прийнято вважати захворюванням, що рідко зустрічається, проте В.Б. Герланд і співавт. [43] протягом 19 років спостерігали 21 хворого, а В.М. Топало [44] описано 88 випадків, спостережуваних за 13 років.

Хоча етіологія захворювання невідома, важливе значення надають хронічній алкогольній інтоксикації. Захворювання частіше вражає чоловіків середнього віку, співвідношення за статтю, за даними різних авторів, в середньому складає 1:10.

Захворювання може виявлятися у вигляді ізольованого ліпоматозу шиї або на тлі загального ожиріння.

Жирові розростання охоплюють передбокові і задню поверхні шиї, далі захоплюють підборіддя і грудну клітку. Іноді відзначають множинні симетричні ліпоматозні вузли на тубубі і кінцівках. Звичайний перебіг повільний, але іноді спостерігається швидкий ріст пухлин. Болі виникають при значному збільшенні жирової тканини, коли здавлюються периферичні нерви. Порушується венозний відтік. Можуть здавлюватися гортань, глотка, що виявляється розладом дихання, дисфагією, дизартрією, стенокардією, псевдоміопатією, поступовим наростанням слабкості в м'язах кінцівок.

При гістологічному дослідженні в ліпомах знаходять зменшення розмірів адипоцитів, що характерно для новоутворень. Ліпоматозна тканина нечутлива до ліполітичної дії катехоламінів.

Медико-генетичне консультування аналогічне такому при синдромі Деркума.

Синдром Протея (описаний в 1983 році). До типових проявів синдрому належить ліпоматоз, гемігіпертрофія, макродактилія, родимки. Назва синдрому пов'язана з ім'ям грецького бога Протея – «багатоликого» через свою надзвичайну варіабельність.

Ліпоми мають різну локалізацію, можливі і вісцелярні ураження. Родимки, характерні для синдрому Протея, можуть бути як просто пігментними, так і папіломатозними епідермальними розростаннями.

При синдромі описують також прискорення росту, макроцефалію, краніостеноз, катаракту, глаукому, уроджене відшарування сітківки.

Генетичний ризик для родичів пробанда низький. Можлива пренатальна діагностика за допомогою УЗД.

Множинний ліпоматоз Лері (описаний в 1938 році) діагностується зазвичай на четвертому десятилітті життя. Ліпоми локалізуються частіше в ділянці верхніх кінцівок і сідниць, рідше – в інших ділянках, зокрема в шлунково-кишковому тракті. Хромосомний аналіз указує на зв'язок захворювання з поломками в регіоні 12q 13-14.

Медико-генетичне консультування аналогічне такому при синдромі Деркума.

Лікування ліпоматозів при необхідності хірургічне.

Наводимо опис випадку множинного ліпоматозу. Хвора П., 67 років. У анамнезі – мимовільний аборт в 20-річному віці, нормальні пологи в 26 років. У 58 років оперована з приводу фіброми матки і полікістозу яєчників. У 63-річному віці у неї видалена ліпома розміром 30x15x17 см, розташована в заочеревинному просторі.

Батько помер в 75 років від лейкозу, страждав від ожиріння, у нього на спині були багато «жировиків». Мати померла в 81 рік, після перелому стегна, страждала від гіпертонічної хвороби, в молодості перенесла операцію – видалення великих розмірів ліпоми на лобі.

Рідна сестра пробанда в 75 років померла від раку молочної залози, у неї були багато родимок по всьому тілі, а на підборідді і в ділянці спини – пігментні плями величезних розмірів. Вона оперована з приводу кісти яєчника і раку молочної залози. У її сина (внука пробанда) велика кількість родимок по всьому тілу, виявлені пролапс мітрального клапана і сколіоз, він високого зросту, худий.

Об'єктивний статус хворої П.: зріст 164 см, маса тіла 90 кг, андроїдний тип статури в ділянці лівого плеча – великих розмірів підшкірна ліпома, на спині – багато ліпом діаметром 1,5-3 см. На передній черевній стінці темно-коричнева пляма

овальної форми розміром 6 x 3 см, на спині – багато родимок діаметром 1,0-1,5 см. З боку внутрішніх органів – вікові зміни.

В описаному випадку в трьох поколіннях однієї сім'ї мали місце пігментні плями шкіри, ліпоми виявлені як у батька, так і матері пробанда. Звертає на себе увагу схильність до онкопатології як у самої хворої П., так і у її батька, сестри і дочки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – Киев: Наукова думка, 1993. – 399 с.
2. Ганджа И.М., Бару И.М. Редкие и атипичные синдромы и заболевания в клинике внутренних болезней. – К.: Здоров'я, 1983. – 136 с.
3. Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р. Симптомы и синдромы в эндокринологии. Справочное пособие. – Х.: «С.А.М.», 2006. – 227 с.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семакова Е. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 410 с.
5. Лазовскис И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. – М.: Медицина, 1981. – 512 с.
6. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
7. Лайбер Б., Ольбрих Г. Клинические синдромы. – М.: Медицина, 1974. – 237 с.
8. Маккьюсик В.А. Наследственные признаки человека. – М.: Медицина, 1976. – 684 с.
9. Маринчева Г.С., Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
10. Попеску О. Синдромы в педиатрии. – Бухарест: Мед. издательство, 1977. – 447 с.
11. Симптомы и синдромы в терапии / Под ред. В.Н. Хворостинки. – Х.: Вища школа, 1988. – 155 с.
12. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы нейроэндокринных заболеваний. – Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1967. – 882 с.
13. Лукьянов В.С., Балаболкин М.И. Эндокринологические аспекты некоторых гипоталамических синдромов // Тер. архив. – 1985. – № 12. – С. 102-108.
14. Калинченко С.Ю., Козлов Г.И. Клинические варианты синдрома Каллманна у мужчин, особенности диагностики и лечения // Андрология и генитальная хирургия. – 2002. – № 1. – С. 55-59.

15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
16. Нейроэндокринология (клинические очерки) / Под ред. Е.И. Маровой. – Ярославль: «ДИА-пресс». 1999. – 505 с.
17. Калинин А.П., Андрусенко А.Б., Лукьянчиков В.С., Новиков А.В. и др. Семейная болезнь Иценко-Кушинга // Клин. мед. – 1992. – Т., 70. – № 11-12. – С. 57-62.
18. Schweizer-Cagianut M., Froesch E.R., Kedingler C. Familial Cushing's syndrome with primary adrenocortical microadenomatosis (primary adrenocortical nodular dysplasia) // Acta Endocrinol. – 1980. – Vol. 94(4). – P. 529-535.
19. Трофимов В.М., Нечай А.И. К вопросу о первичной аденокортикальной нодулярной дисплазии у больных с синдромом Иценко-Кушинга // Тезисы докладов III Всесоюзного съезда эндокринологов. – Ташкент, 1989. – С. 57-58.
20. Limine P., Maccario M., Vigliani R. Et al. Primary pigmented micronodular disease of the adrenals // Endocrinol. Invest. – 1990. – № 13 (2). – P.171-175.
21. Minami S., Sugihara H., Sato J. Et al. ACTH independent Cushing's syndrome occurring in siblings // Clin. Endocrinol. – 1996. – № 44(4). – P. 483-488.
22. Nies C., Bartsch D.K., Ehlenz K. et al. Familial ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral macromodular adrenal hyperplasia clinically affecting only female family members // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2002. – Vol. 110 (6). – P. 277-283.
23. Bourdeau I., Stratakis C.A. Cyclic AMP-dependent signaling aberrations in macronodular adrenal disease // Ann. N. J. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 968. – P. 240-255.
24. Atherto D.J., Pitcher D.W., Wells R.S. et al. A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial mixoma: the NAME syndrome // Br. J. Dermatol. – 1980. – Vol. 103. – P. 421-429.
25. Hedinger C. Combination of heart myxoma with primary nodular adrenal cortex dysplasia, spot-shaped skin pigmentation and myxoma-like tumor in other location – a rare familial symptom complex (“Swiss syndrome”) // Schweiz Med. Wochenschr. – 1987. – Vol. 117. – № 16. – P. 591-594.
26. Carney Y.A., Gordon H., Carpenter P.C., Shenoy B.V. The complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine over activity // Medicine. – 1985. – Vol. 64. – № 4. – P. 270-283.
27. Washecka R., Dresner M.I., Honda S.A. testicular tumors in Carney's complex // J. Urol. – 2002. – Vol. 167. – № 3. – P. 413-418.

28. Carney J.A. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special association, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1990. – Vol. 14. – № 3. – P. 206-222.
29. Nomura H., Azuma S., Soma R. et al. A case of famoial medullary carcinoma of the thy7roid complicated with Cushing's syndrome // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 1991. – Vol. 80. – № 1. – P. 104-105.
30. Haught W.H., Alexander J.A., Conti C.R. Familial recurring cardiac myxoma // *Clin. Cardiol.* – 1991. – Vol. 14. – № 8. – P. 692-695.
31. Koyano T., Satoh T., Ohtaki N. Spectrum of malignancy and premalignancy in Carney syndrome // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 73. – № 4. – P. 369-377.
32. Hsin S.C., Hsieh M.C., Hwang S.J. et al. Carney complex, a familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: a case report // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 18. – № 12. – P. 627-631.
33. Kirschner L.S., Taymans E., Stratakis C.A. Chapacterization of the adrenal gland pathology of carney complex and molecular genetic of the disease // *Endocrin. Res.* – 1998. – Vol. 24. – № 3-4. – P. 863-867.
34. Гречанина Е.Я., Молодан Л.В. Клиника, генетика и ранняя диагностика факоматозов. Проблемы клинической генетики / Под ред. Е.Я. Гречаниной. – Харьков, 2003. – С. 4-44.
35. Ortonne J.P., Brocard E., Floret D. et al. Valeur diagnostique des teaches café-au-lait (T.C.L.) // *Ann. Dermatol. Veverol.* – 1980. – Vol. 107. – P. 313-327.
36. Sitrunг vom 21 juni // *Klin. Wschz.* – 1922. – Vol. 28. – P. 1433.
37. Burman M. Significance of the café-au-au-lait spot // *Bull. Hosp. Joint, Dis.* – 1950. – № 11. – P. 140-150.
38. Соффер Л., Дорфман Р., Гебрилав Л. Надпочечные железы человека: Пер. с англ. – Москва: Медицина, 1996. – 499 с.
39. Fraumeny J.F., Miller R.V. Adrenocortical neoplasmes with hamihypertrophy brain tumors and other disorders // *J. Pediatr.* – 1967. – Vol. 70. – P. 129-138.
40. Mary Vance Nelly Mauras. Применение гормона роста у взрослых и детей. Обзор литературы // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2005. – № 2. – С. 43-52.
41. Pav J., Sramxova J., Matys Z. Insulin resistant diabetes mellitus without the presence of insulin antibodies. A case report // *Endocrinologie.* – 1976. – Vol. 373. – P. 373-376.
42. Flier J.S., Easman R.C., Minaker K.J. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin resistant

state distinct from the type A and B syndromes // *Diabetes*. – 1985. – Vol. 34. – P. 101-107.

43. Bar R.S., Muggeo M., Roth J. et al. Insulin resistance acanthosis nigricans and normal insulin receptors in young women: evidence of a postreceptor defect // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1978. – Vol. 47. – P. 620-625.

44. Гельранд В.Б., Адамян А.А., Боймурадов О.С. Неврологические расстройства у больных с липоматозом Маделунга // *Хирургия*. – 1995. – № 3. – С. 42-43.

45. Топало В.М. Доброкачественный симметричный липоматоз с преимущественной локализацией в области шеи (болезнь Маделунга) // *Хирургия*. – 1992. – № 3. – С. 26-32.

РОЗДІЛ 9

ОЖИРІННЯ І ПОЛІКІСТОЗ ЯЄЧНИКІВ

9.1. Загальні положення

Ожирінню належить важлива роль в погіршенні репродуктивного здоров'я жінок, що є серйозною медико-соціальною проблемою. Зайва маса тіла негативно впливає на статеве дозрівання дівчаток-підлітків, а в дітородному віці – сприяє різним порушенням менструального циклу і фертильності, ускладненням при пологах і в післяродовий період, збільшує частоту репродуктивних втрат [1-4].

Деякі аспекти впливу ожиріння на репродуктивне здоров'я жінок є дискусійними. Одні дослідники відзначають, що найбільш виражені порушення менструальної функції спостерігаються при нейрообмінно-ендокринній формі ожиріння [3, 5, 6]. В інших роботах показано, що репродуктивний анамнез значно більшою мірою обтяжується при аліментарно-конституціональній формі ожиріння [7, 8]. При цьому виділені відмінності в гормональних порушеннях, властивих вказаним варіантам ожиріння. Відмічено, що при аліментарно-конституціональному ожирінні порушення менструального циклу перебігають за типом гіпоменструального синдрому з гіперпролактинемією і гіперандрогенною ановуляцією, що приводить до первинного безпліддя [8]. У жінок з нейроендокринним ожирінням спостерігаються менометрорагії, гіперандрогенна ановуляція, формується вторинний полікістоз яєчників [8].

Аналіз літературних публікацій, присвячених ожирінню у молодих жінок, свідчить про те, що найбільшу увагу ендокринологів і гінекологів привертає патологія, відома як самостійне захворювання, що має назву СПКЯ. Дане положення

цілком зрозуміле, оскільки СПКЯ займає найважливіше місце серед причин жіночого безпліддя. В даний час СПКЯ розглядається як один з варіантів метаболічного синдрому в жінок дітородного віку, що підтверджується великою частотою зустрічальності у хворих з цією патологією ожиріння порушень вуглеводного обміну, АГ, кардіоваскулярних змін [9-12].

За висновком Д.Е. Шилина, актуальність проблеми СПКЯ визначається тим, що «... примерно каждая 20-я женщина на различных этапах своей жизни – от младенчества до старости – последовательно сталкивается с разнообразными проявлениями данной патологии, причём со стороны не только репродуктивной сферы, но и множества других функциональных систем и органов» [13].

Уявлення про ПКЯ традиційно пов'язане з працями Штейна і Левенталя, що описали в 1935 році 7 жінок з аменоресією, в яких виявляли збільшені яєчники з безліччю дрібних кіст і ущільненою білковою оболонкою [14]. Клиноподібна резекція яєчників привела до того, що у всіх жінок відновився регулярний менструальний цикл, а дві з них завагітніли.

Клінічна симптоматика СПКЯ описана у величезній кількості публікацій, для його позначення використані різні терміни. Разом із синдромом Штейна-Левенталя, до найчастіше застосовуваних з них можна віднести такі, як склерокістоз яєчників, склерополікістоз яєчників, полікістозне переродження яєчників, синдром оваріальної гіперандрогенії, гіперандрогенна дисфункція яєчників, яєчничова гіперандрогенія непухлиного генезу, склерокістозна дегенерація яєчників [15, 16].

У 1984 році Всесвітня організація охорони здоров'я єдиним терміном визнала «синдром полікістозних яєчників», що знайшло чітке відображення як у вітчизняних, так і зарубіжних публікаціях. До цього синдрому відносять патологічні зміни структури і функції яєчників у поєднанні з ендокринно-обмінними порушеннями, що формують різні репродуктивні порушення [4, 12, 17].

Оскільки типовими скаргами хворих з ПКЯ є порушення менструального циклу і фертильності, а також гірсутизм та

інші прояви гіперандрогенії, першим лікарем, до якого звертається хвора, є гінеколог. Впродовж декількох десятиліть гінекологи були єдиними фахівцями, хто визначав лікувальну тактику в даній категорії хворих, яка, за визначенням Т.А. Назаренко, передбачала «... два терапевтических направления: коррекцию нарушенной менструального цикла, акне, себореи, гирсутизма, алопеции, с одной стороны, и лечения бесплодия – с другой» [18].

На сьогодні нагромаджено великий досвід лікування безпліддя у хворих із СПКЯ, що включає клиноподібну резекцію яєчників, запропоновану ще в 1935 році, а також лапароскопію, яку впроваджують у гінекологічну практику з 1980 року. Близько півстоліття (з 1961 року) для індукції овуляції широко використовують кломіфенцитрат, надалі з цією ж метою почали застосовувати рекомбінантні гонадотропіни й аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону.

Виділення наднирковозалозної і діенцефальної форм СПКЯ не змінило уявлення про те, що ведення цієї категорії хворих є прерогативою фахівців у галузі клінічної гінекології. Дане положення виявилось вельми стійким, навіть незважаючи на те, що було визнано, що розвиток вказаних форм СПКЯ пов'язаний з ендокринними захворюваннями, якими є адреногенітальний і гіпоталамічний синдроми.

Необхідно звернути увагу на те, що нерізно виражені гірсутизм і надлишок маси тіла можуть не розцінюватися як ознаки патології, особливо якщо відсутні менструальні порушення, а ймовірність безпліддя не враховується як у дівчат до початку статевого життя, так і в жінок, які постійно запобігають вагітності. У такій ситуації порушення вуглеводного і ліпідного обміну, які латентно перебігають, тривалий час не виявляють, а постійне приймання комбінованих оральних контрацептивів сприяє посиленню метаболічних розладів.

Вищевикладене є підставою для визнання необхідності комплексного обстеження хворих з ПКЯ, перш за все фахівцями в галузі клінічної ендокринології. Неузгодженість, що існує досі в тактиці ведення хворих з ПКЯ, можна підтверди-

ти таким положенням. З метою отримання антиандрогенного ефекту загальноприйнятим є тривале застосування Андрокуру і Діане-35, до складу яких входить ципротерон-ацетат. Проте встановлено, що ці препарати не відповідають принципу метаболічної нейтральності, оскільки вони проявляють негативну дію на вуглеводний і ліпідний обмін. Терапевтичний ефект шестимісячного курсу поєданого застосування Діане-35 і Андрокуру-50 у 30 хворих із СПКЯ, нормальною масою тіла і без гіперінсулінемії вивчений в дослідженнях Г.Е. Чорнушки і співавт. [19]. За висновком авторів, «... на фоні терапії виявлено значительное снижение уровня тестостерона, двукратное повышение содержание тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и почти трехкратное уменьшение уровня свободных фракций андрогенов. Отмечена тенденция к увеличению массы тела, что сопровождалось достоверным повышением содержания холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП в сыворотке крови. На фоні терапії виявлялось также значительное увеличение уровня иммунореактивного инсулина, выражающееся почти двукратным повышением инсулиновых ответов в ходе глюкозотолерантного теста».

В останні роки в лікуванні хворих із СПКЯ широко використовують препарати, що підвищують чутливість до інсуліну, або інсуліносенситайзери. У цілому ряді публікацій відмічено, що лікування хворих із СПКЯ метформіном та іншими інсуліносенситайзерами не тільки сприяє корекції власних їм метаболічних порушень, але приводить до нормалізації менструального циклу і відновлення фертильності. Складається враження, що ці препарати забезпечують вирішення всіх проблем хворих із СПКЯ. Проте використання цих препаратів у даній категорії хворих повинне бути диференційованим. Обґрунтовують дану точку зору наступні розділи.

9.2. Інсулінорезистентність і гіперандрогенія: причинно-наслідкові зв'язки

Встановлення зв'язку гіперандрогенії з гіперінсулінемією лягло в основу запропонованої на початку 80-х років минулого сторіччя теорії патогенезу СПКЯ, згідно з якою провідна роль у його формуванні відводилася інсулінорезистентності. Підтвердити цю теорію можуть результати сучасних досліджень, направлених на вивчення регулюючого впливу інсуліну на систему гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, що викладено в огляді Е.Н. Андреевой і співавт. [20]. Так, найменш спірними з механізмів дії інсуліну є:

- синергічний з ЛГ і ФСГ стимулювальний вплив на стероїдогенез;
- регулюючий вплив, що приводить до збільшення представлення рецепторів ЛГ;
- синергічна з ЛГ дія, що сприяє утворенню і росту фолікулярних кіст яєчників;
- пригнічення продукування глобуліну, що зв'язує статеві стероїди;
- інгібування синтезу глобуліну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (яєчник, печінка).

На користь гіпотези про первинність інсулінорезистентності й супутньої гіперінсулінемії свідчить і ряд клінічних спостережень. Так, в результаті лікування хворих на ЦД I типу можливий розвиток гіперінсулінемії за рахунок введення інсуліну, при цьому, в разі надмірного збільшення маси тіла, у пацієнток зростає співвідношення ЛГ/ФСГ, знижується рівень ГСПС і більш ніж в 70 % випадків розвивається СПКЯ [21]. У жінок, які піддалися тотальному або субтотальному видаленню яєчників, а також у тих, хто тривало приймав гонадотропін-релізинг-гормон, значно знижується рівень андрогенів, тоді як інсулінорезистентність зберігається [22]. Внутрішньовенне введення інсуліну хворим із СПКЯ приводить до підвищення вмісту в крові тестостерону й андростендіону [23].

При зниженні рівня інсуліну за рахунок пригнічення його синтезу діазоксидом або соматостатином рівень андрогенів достовірно знижується [24].

Проте слід визнати, що механізми взаємних зв'язків гіперандрогенії та гіперінсулінемії при СПКЯ остаточно не вивчені і є предметом жвавої дискусії сучасних дослідників. На думку Т.А. Назаренко [18], «...направления этой дискуссии диаметрально противоположны: от признания инсулинорезистентности и гиперинсулинемии ведущими звеньями в формировании синдрома до утверждений, что гиперинсулинемия – лишь симптом, имеющийся у некоторых больных с СПКЯ». Думку автора можна вважати цілком обґрунтованою з урахуванням таких положень.

Гіпотеза, що зв'язує гіперандрогенію з гіперінсулінемією, не дає відповіді на питання, яким чином яєчник зберігає чутливість до інсуліну при інсулінорезистентному стані організму. Одне з пояснень цього зводиться до того, що у зв'язку з безліччю властивих інсуліну функцій, можливий селективний дефект деяких з них. Іншими словами, передбачається наявність органоспецифічності чутливості до інсуліну. Але більш імовірними є припущення про те, що інсулін діє на яєчник не тільки через рецептори інсуліну, але також через рецептори інсуліноподібних факторів росту.

Інсулін, навіть у високих концентраціях, не викликає збільшення секреції андрогенів у культурі клітин строми, отриманих від жінок без гіперандрогенії на відміну від жінок з гіперандрогенією і гіперінсулінемією [25].

Зниження чутливості тканин до біологічної дії інсуліну, тобто інсулінорезистентність, спостерігається при багатьох фізіологічних і патологічних станах, зокрема в пубертатний період, при вагітності, споживанні багатої на жири їжі, у хворих на ЦД II типу, з ожирінням. Навіть за відсутності метаболічних порушень, зустрічальність інсулінорезистентності в популяції досягає 10-25 % [26]. При цьому, на думку P. Azziz [27], частота інсулінорезистентності при грубих підрахунках у 2-5 разів вища, ніж частота СПКЯ. Не заперечуючи наяв-

ності інсулінорезистентності при даній патології, автор підкреслює, що універсальним симптомом є не інсулінорезистентність, а надлишок андрогенів, що прямо відповідає за ознаки і симптоми, за якими визначається наявність СПКЯ.

Загальновідомі стани інсулінорезистентності, які не пов'язані з гіперандрогенією, наприклад просте ожиріння і ЦД II типу. Для пояснення того, чому не у всіх пацієток з ожирінням і гіперінсулінемією розвиваються гіперандрогенія і СПКЯ, висунута гіпотеза про існування генетичної схильності до стимулювальної дії інсуліну на синтез андрогенів в яєчниках. Згідно з цією гіпотезою, існує ген або група генів, які роблять яєчники чутливішими до стимуляції інсуліном продукування андрогенів.

Разом з аргументами, що підтверджують зв'язок гіперандрогенії з інсулінорезистентністю, є докази того, що гіперандрогенія сприяє розвитку інсулінорезистентності. Первинну роль гіперандрогенії в розвитку інсулінорезистентності пояснюють її впливом на передачу інсулінового сигналу на рецептор клітинної мембрани в інсулін-залежних тканинах або спотворенням його ефектів у клітині на пострецепторному рівні. У жінок, які приймають оральні контрацептиви, що містять прогестини з «андрогенними властивостями», знижується толерантність до глюкози, а тривале призначення тестостерону транссексуалам супроводжується виникненням інсулінорезистентності [28]. Показано, що андрогени впливають на склад м'язової тканини, збільшуючи кількість м'язових волокон другого типу, менш чутливих до інсуліну, порівняно з волокнами першого типу [29]. Переважання серед м'язової тканини волокон другого типу робить вагомий внесок у подальший розвиток інсулінорезистентності, центрального ожиріння і викликає посилене вивільнення вільних жирних кислот, що порушують функцію печінки.

Показано, що тривале введення тестостерону самкам щурів приводить до розвитку явної інсулінорезистентності, компенсаторної гіперінсулінемії і перерозподілу жирових відкладень на користь брижової жирової тканини [30]. Ці зміни

пояснюються погіршенням транслокації глюкозного транспортера до поверхні м'язової клітини, підвищенням активності гормончутливої ліпази, аденілатциклази й іншими механізмами.

В експерименті доведено, що тестостерон позитивно корелює з рівнем інсуліну як *in vitro*, так і *in vivo* [31]. Зниження тестостерону після гонадектомії супроводжується зменшенням концентрації інсуліну, відновлення ж інсулінемії відмічають після замісної терапії препаратами тестостерону. Це означає, що за умов гіперандрогенії можливий розвиток гіперінсулінемії шляхом безпосереднього стимулювального впливу андрогена на острівковий апарат підшлункової залози. До цього слід додати, що при генетичній схильності до інсулінорезистентності гіперандрогенія створює додатковий ризик для прискорення формування метаболічних порушень.

Новим і дуже важливим досягненням у вивченні взаємозв'язків між гіперінсулінемією і гіперандрогенією є встановлення того, що роль, яка первинно ініціює, в обох складових цього дуету відсутня, тобто вони не зумовлюють виникнення одна одної, а розвиваються паралельно.

У 1990 році було встановлено, що гіперпродукція $\Delta 5$ - і $\Delta 4$ -стероїдів як сітчастою зоною кори надниркових залоз, так і текальними клітинами яєчників може бути пов'язана не тільки з дефіцитом певних ферментів, але і з їх підвищеною активністю. Так, посилення ефекту відразу двох ензимів – 17α -гидроксилази і $C17,20$ -ліази зумовлене дисрегуляцією цитохрому $P450c17$, який регулюється єдиним універсальним геном $CYP17$, що локалізується на 10-й хромосомі [32]. Ген $CYP17$ має експресію як в корі надниркових залоз, так і в гонадах, тому його продукт – мікросомальний фермент $P450c17$ – має значення в синтезі глюкокортикоїдів і статевих гормонів [33].

Дослідженнями останніх років встановлено, що як до складу інсулінового рецептора, так і в структуру цитохрому $P450c17$ входить амінокислота серії, надмірне фосфорилювання якої серин-треонін-кіназою (цАМФ-залежною протеїн-

кіназою С) призводить до зниження чутливості інсулінового рецептора і підвищення активності стероїдогенного цитохрому [34, 35]. Таким чином, формування інсулінорезистентності і пов'язаних з нею метаболічних порушень, а також маніфестація гіперандрогенії з подальшими змінами в репродуктивній системі відбуваються одночасно.

Саме цим пояснюють синхронний розвиток гормонально-метаболічних порушень, властивих метаболічному синдрому й ізольованому пубархе у дівчаток [34]. Останнє являє собою андрогензалежний початок статевого дозрівання, яким є ріст волосся в паховій ділянці, тоді як у фізіологічних умовах жіночий пубертат починається з естрогензалежного збільшення молочних залоз (телархе). Цілком справедлива думка про те, що під маскою нешкідливого симптому, яким, на перший погляд, здається ізольоване пубархе, криється початок серйозної патології жіночої репродуктивної системи, яка надалі трансформується в СПКЯ. Особливо важливим є встановлення того, що у дівчаток з ізольованим пубархе вже в перипубертатному віці виявляють такі обмінні порушення, які у дорослих жінок називають метаболічним синдромом.

Оскільки цитохром P450c17 є ключовим ферментом синтезу не тільки андрогенів, але і глюкокортикоїдів, підвищення його активності супроводжується гіперкортизолемією і реалізується клінічними проявами ендогенного гіперкортицизму.

Відповіді на питання про первинні механізми надмірного фосфорилювання серину ще не отримані, цей напрям наукових досліджень в даний час інтенсивно розвивається. Проте вже сьогодні досягненням в цій галузі можна дати цілком певне практичне тлумачення. Так, цілком логічним є уявлення, що інсулінорезистентність – обов'язковий компонент тих ендокринопатій, що супроводжуються ПКЯ, які проявляються гіперкортицизмом. Такими, зокрема, є пубертатно-юнацький диспітуїтаризм і його еквівалент у дорослих – нейроендокринний гіпоталамічний синдром, які розглядають як патогене-

нетичну основу центральної (діенцефальної) форми СПКЯ. Наявність симптомокомплексу гіперкортицизму можна розглядати як об'єктивний клінічний маркер гіперінсулінемії, з урахуванням чого саме дана категорія хворих потребує лікування препаратами, що підвищують чутливість до інсуліну.

Таким чином, в даний час широко вивчають різні аспекти впливу інсуліну на жіночу репродуктивну систему і взаємозв'язки між гіперінсулінемією і гіперандрогенією. На сучасному рівні знань результати досліджень не однозначні й часом є предметом припущень, не даючи однозначних відповідей на поставлені питання.

Якщо роботи 80-90-х років були в основному дослідницького характеру, то в останні роки з'являється все більше повідомлень про можливе практичне вирішення проблеми інсулінорезистентності при СПКЯ. Вони стосуються застосування інсуліносенситайзерів, які традиційно використовують для лікування хворих на ЦД, але за рахунок пригнічення інсулінорезистентності й гіперінсулінемії, що забезпечують корекцію гіперандрогенії. У клінічній практиці найбільш поширеним є препарат класу бігуанідів – метформін, антигіперглікемічний ефект якого пов'язаний зі зниженням інсулінорезистентності, пригніченням глюконеогенезу в печінці, збільшенням периферичної утилізації глюкози та її споживання в кишечнику. При цьому патофізіологічні механізми, що лежать в основі цукрознижувальної дії препарату, не опосередковані секрецією інсуліну. Метформін сприятливо впливає на ліпідний обмін, знижуючи рівень загального холестерину, ЛПНЩ фракції холестерину і рівень тригліцеридів. У багатьох дослідженнях показано, що його застосування сприяє зниженню маси тіла.

Метформін не викликає гіпоглікемії та може бути використаний і в жінок із СПКЯ за наявності інсулінорезистентності й нормальної толерантності до глюкози. До сьогодні вже опубліковані результати декількох досліджень з позитивною оцінкою застосування вказаного препарату при СПКЯ, в яких відмічено значне зменшення ступеня вираження як гіперін-

сулінемії, так і гіперандрогенії. Так, за даними Н.Г. Мишиевой і співавт. [36], «... лечебный эффект метформина у больных с СПКЯ заключается в снижении массы тела, нормализации концентрации тестостерона в плазме крови, снижении уровня ЛГ, а также отношения ЛГ и ФСГ, что у части больных (у 43 %) приводит к восстановлению менструального цикла и овуляции».

Для стимуляції овуляції у хворих із СПКЯ загально визнаним є використання кломіфен-цитрату, ефективність якого нерідко недостатньо висока, особливо у жінок з ожирінням. Відмічена пряма залежність між масою тіла і дозою кломіфену для досягнення овуляції. За рахунок ожиріння знижується ефективність стимуляції овуляції іншими препаратами, наприклад пергоналом, а також хірургічними методами. З урахуванням цього першим етапом лікування безпліддя у хворих із СПКЯ і ожирінням є нормалізація маси тіла і корекція метаболічних порушень, для чого призначення гіпокалорійної дієти часто недостатньо. Це є показанням до медикаментозної корекції інсулінорезистентності, зокрема до призначення метформіну. Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що призначення метформіну приводить до ефективнішої корекції метаболічних порушень, ніж призначення дієти. Це проявляється вищою частотою настання вагітності після використання тих або інших методів стимуляції овуляції. На думку С.П. Сольского і Т.В. Сольской, тривалість лікування метформіном (Сіофором) хворих із СПКЯ і ожирінням повинна бути не меншою 3 місяців [37]. У разі неефективності стимуляції овуляції клостильбегітом протягом 2 циклів подальші спроби використання даного препарату слід припинити і необхідно перейти до ефективніших методів стимуляції овуляції, одним з яких є хірургічний, виконуваний ендоскопічним шляхом. За даними авторів, у жінок з інсулінорезистентністю частота настання вагітності при застосуванні цього методу перевищила 70 %.

Крім метформіну, в клінічну практику лікування хворих із СПКЯ впроваджують глітазони (тіазолідиндіони), що станов-

лять новий клас препаратів, які підвищують чутливість тканин до інсуліну. Механізм їх дії полягає в здатності взаємодіяти з недавно ідентифікованими ядерними рецепторами PPAR γ , що належать до сімейства транскрипційних чинників, які відіграють основну роль в регуляції диференціювання преадипоцитів в адипоцити й обміну ліпідів [38]. Глітазони зменшують швидкість розвитку судинних ускладнень ЦД шляхом зміни секреції в жировій тканині таких гормонів, як ФНО- α , адипонектин, лептин. Здатність цих препаратів знижувати рівень вільних жирних кислот у крові зумовлена тим, що активація PPAR γ підвищує експресію генів, відповідальних за засвоєння жирних кислот, а також синтез і накопичення тригліцеридів. Є дані про посилення під впливом глітазонів експресії гена GLUT-4, що є основним транспортером глюкози в м'язовій і жировій тканині.

Першим препаратом з класу тiazолідиндіонів, використуваних в лікуванні хворих із СПКЯ, був троглітазон. За даними A. Dunaif et al. [39], терапія троглітазоном привела до зниження рівнів ЛГ і андрогенів без зміни секреції ФСГ, причому у 2 жінок відмічено відновлення овуляції. У зв'язку з гепатотоксичною дією троглітазону, його використання в клінічній практиці обмежене, перевагу віддають тiazолідиндіонам 2-го покоління – піоглітазону і розиглітазону. Нечисленні дослідження свідчать про доцільність застосування вказаних препаратів у лікуванні хворих із СПКЯ, що базується на таких даних. Перш за все, під впливом глітазонів у даній категорії хворих спостерігається нормалізація показників вуглеводного обміну і ліпідного спектра крові. У дослідженнях, що включали 60 хворих із СПКЯ, Г.В. Чернуха і співавт. [40] відзначили, що під впливом 3-місячного застосування піоглітазону в добовій дозі 30 мг достовірно знизилися середні показники рівня глюкози в капілярній крові як натще, так і на тлі глюкозо-толерантного тесту (ГТТ). Така динаміка спостерігалася і за вмістом у крові імунореактивного інсуліну (ІРІ), початковий рівень якого зменшився на 26,5 %, а середній показник величин молярних площ під інсуліновою кривою –

на 30,4 %. При цьому частота гіперінсулінемії на фоні ГТТ знизилася майже в 4 рази, а про підвищення чутливості до інсуліну свідчили достовірне зниження середніх показників індексу Нома і підвищення індексу Саго. За даними авторів, проведене лікування сприяло нормалізації ліпопротеїдного спектра крові – достовірно знизився рівень тригліцеридів, тоді як вміст загального холестерину і середній рівень ХС ЛПВЩ не змінилися.

На тлі лікування число хворих з регулярним менструальним циклом зросло більш ніж в 4 рази, причому в 3 хворих настала вагітність. Позитивний ефект терапії полягав також у зменшенні тривалості затримок менструального циклу.

И.И. Дедовым і співавт. [41] наведені результати лікування піоглітазоном (у тих же дозах і в ті ж терміни) 17 хворих із СПКЯ. Відмічено, зокрема, що, незважаючи на відсутність зміни маси тіла і співвідношення ОТ/ОС, відбулося значуще зниження рівня ІРІ як натще, так і на 120-й хвилині постпрандіального ГТТ. При цьому рівень глікемії натще і на 120-й хвилині ГТТ залишився незмінним. Відповідно, відбулося статистично значуще зменшення розрахункових показників інсулінорезистентності. Динаміка ІРІ при проведенні ГТТ виявила статистично значуще його зниження в усіх точках ГТТ. На тлі терапії піоглітазоном не спостерігалось зміни рівня загального холестерину і тригліцеридів, але при цьому відмічено, що в обстежених хворих не було початкового підвищення вказаних показників. Разом із тим, мало місце підвищення рівня ЛПВЩ, а вміст ЛПНЩ на тлі лікування піоглітазоном не змінився.

Звертає на себе увагу те, що, за даними И.И. Дедова і співавт., при лікуванні піоглітазоном у більшості хворих нормалізувався менструальний цикл, хоча значних змін в рівнях ФСТ, ЛГ, тестостерону, дегідроепіандростерону-сульфату, 17-гідроксипрогестерону, естрадіолу, а також ТЕЗГ не виявлено. Незважаючи на відсутність значущих змін вказаних показників, відмічена тенденція до їх нормалізації, зокрема

до зниження рівня ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, тестостерону, а також до підвищення вмісту в крові ТЕЗГ. Слід зазначити, що на тлі лікування глітазонами позитивна динаміка гонадотропних гормонів, андрогенів і ТЕЗГ з достовірним статистичним її підтвердженням неодноразово наводилася в зарубіжних публікаціях. У дослідженнях И.И. Дедова і співавт. [41] відмічено, що в 11 з 17 хворих лікування піоглітазоном привело до нормалізації менструального циклу, а в більшості випадків – і до відновлення овуляції (за даними ректальної температури). З урахуванням того, що піоглітазон належить до тієї ж групи (тіазоліндіонів), що і троглітазон, який володіє гепатотоксичними властивостями, Г.Е. Чернуха і співавт. [40], а також И.И. Дедов і співавт. [41] оцінювали в процесі лікування динаміку основних показників функціонального стану печінки. В обстежених хворих не відмічено скарг з боку органів гепатобіліарної системи, а вміст в сироватці крові основних печінкових ферментів (аланінамінотрансферази й аспаратамінотрансферази) на тлі приймання піоглітазону залишався в межах нормальних значень. У вказаних дослідженнях не підтвердилися дані про те, що тіазоліндіони здатні збільшувати масу тіла хворих.

Разом із піоглітазоном, позитивні результати корекції метаболічних порушень, а також гормональних показників, що сприяють нормалізації менструального циклу і фертильності, відмічені при використанні інших препаратів класу глітазонів, зокрема розиглітазону.

Накопичені до сьогодні відомості дозволяють зробити деякі висновки, що стосуються доцільності використання в лікуванні хворих з ПКЯ препаратів, які коригують інсулінорезистентність. З урахуванням великої гетерогенності причин і первинних механізмів розвитку цієї патології яєчників можна вважати, що застосування інсулінсенситайзерів у хворих з ПКЯ повинно бути строго диференційованим. Для підтвердження цього положення доречно звернутися до уродженої дисфункції кори надниркових залоз (УДКНЗ), раніше відомої як адреногенітальний синдром, в основі якої лежить над-

мірне продукування наднирковозалозних андрогенів. Єдиним патогенетичним методом лікування таких хворих є використання глюкокортикоїдів. Звернення до УДКНЗ не випадкове, оскільки загальновідомо, що неklasичні форми даного захворювання в більшості випадків супроводжуються розвитком вторинного ПКЯ. Це можна підтвердити цілим рядом спостережень, проте найбільш демонстративними є результати досліджень Е.И. Сотниковой і співавт. [42], у яких відмічено, що хворі з УДКНЗ, до яких належать гетерозиготні носії мутантного алеля гена ферменту 21-гідроксилази, склали 63,2 % серед обстежених хворих із СПКЯ.

На даний час істотно змінилися підходи до трактування поняття «СПКЯ» і критеріїв діагностики цієї патології. За сучасними уявленнями, СПКЯ – це діагноз виключення, для його верифікації, окрім наявності гіперандрогенії та ановуляції, обов'язковою є відсутність самостійних ендокринних захворювань, з якими можуть бути пов'язані морфофункціональні зміни яєчників. Заслужують на увагу дослідження (на жаль одиничні), в яких оцінювалася ефективність лікування хворих метформіном з використанням вказаних підходів до діагностики СПКЯ. Так, І.С. Манухин і співавт. [43] наводять результати лікування 342 хворих із СПКЯ, в яких були виключені адреногенітальний синдром, хвороба Кушинга, гіперпролактинемія і дисфункція щитоподібної залози. Визначення вмісту інсуліну і глюкози до і в процесі проведення ТТГ дозволило виявити гіперінсулінемію у 43,3 % хворих з нормальною масою тіла й у 80,6 % жінок з ожирінням. У пацієток з гіперінсулінемією достовірно вищим був рівень не тільки тестостерону, але і ЛГ. На тлі комбінованого лікування із застосуванням метформіну відмічено «... достоверное снижение базального и стимулированного глюкозой уровня инсулина, концентрации ЛГ и общего тестостерона ($p < 0,01$), что клинически проявилось уменьшением длительности менструального цикла. Однако восстановление овуляции произошло только у 6,2 % больных с СПКЯ с ожирением. Ни у одной пациентки с СПКЯ, независимо от массы тела,

нормализация метаболических нарушений (гиперинсулинемии) не способствовала восстановлению фертильности». На підставі отриманих даних авторами зроблений висновок про те, що «...при СПКЯ метаболическая терапия может улучшить, но не излечит эндокринные нарушения».

Важливі практичні висновки, що стосуються лікування метформіном хворих із СПКЯ, зробила Н.Г. Мишиєва [44], яка відзначила, що цей препарат корисно і необхідно використовувати для зниження маси та корекції гормональних і метаболічних порушень у пацієнок з інсулінорезистентністю і вісцеральним типом ожиріння. Лікування метформіном автор розглядає як підготовче для подальшої індукції овуляції. Позитивні ефекти метформіну спостерігалися тільки у хворих з ожирінням у разі втрати маси. У жінок із СПКЯ і нормальною масою тіла лікування метформіном, незважаючи на виявлену в них інсулінорезистентність, було неефективним. Відмічено також, що втрата маси тіла спостерігалася лише в перші 3 місяці приймання препарату, подальше його використання не привело до значних ефектів. На тлі втрати маси тіла число регулярних менструальних циклів було не більшим 3, а вагітність настала лише у молодих пацієнок з нетривалим анамнезом захворювання.

За даними Т.А. Зыковой і співавт. [45], за допомогою метформіну вдається досягти зниження ступеня компенсаторної гіперінсулінемії і в повних, і в худих жінок із СПКЯ. Проте серед останніх у ряді випадків зниження гіперінсулінемії призвело до підвищення глікемії, що свідчило про погіршення інсуліноспосередкованої утилізації глюкози в цій групі. Автори припустили, що в худих жінок із СПКЯ мають місце прояви дисфункції β -клітин підшлункової залози, зумовлені їх недостатніми секреторними можливостями. Зроблено висновок, що терапія метформіном рекомендується жінкам із СПКЯ при надмірній або нормальній масі тіла, що мають інсулінорезистентність, або знижену чутливість до інсуліну, які можуть бути визначені при використанні математичних моделей оцінки цих показників у процесі ГТТ.

Таким чином, не викликає сумнівів факт великої поширеності серед молодих жінок з ПКЯ пов'язаних з інсулінорезистентністю метаболічних порушень, що значно погіршують їх якість життя і створюють передумови для розвитку ЦД та патології серцево-судинної системи. Це вимагає включення в комплекс лікувальних заходів препаратів, що підвищують чутливість до інсуліну. Не можна не визнати і того, що у ряді випадків вказані препарати можуть бути основними, забезпечуючи корекцію не тільки метаболічних, але і репродуктивних порушень. Є всі підстави вважати, що такими є численні випадки ПКЯ, які супроводжуються ендогенним гіперкортицизмом.

Проте рекомендації використання інсуліносенситайзерів у всіх хворих з ПКЯ не можна вважати обґрунтованими, призначення цих препаратів повинно бути строго диференційованим, оснований на чіткому визначенні клінічної форми патології, тобто первинного патогенетичного чинника. З урахуванням того, що діагностика СПКЯ виключає самостійну ендогенну патологію, положення про те, що дане захворювання є варіантом метаболічного синдрому і потребує призначення препаратів, що підвищують чутливість до інсуліну, вимагає перегляду.

9.3. Полікістоз яєчників і серцево-судинна патологія

Тенденція до розширення кола фахівців, які курують хворих із СПКЯ, намітилася в останні роки завдяки тому, що це захворювання було віднесено до метаболічного синдрому через велику частоту зустрічальності ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії.

На даний час встановлено, що інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія є основними патогенетичними ланками обмінних порушень у жінок із СПКЯ. Ці зміни формуються в репродуктивному віці, що відрізняє хворих з ПКЯ від здорових жінок, у яких метаболічні порушення розвиваються на тлі вікового гормонального дисбалансу.

За даними Н.А. Белякова і співавт., у 46 % жінок із СПКЯ рівень САТ і ДАТ значно вищий, ніж в контрольній групі [46].

Результати кореляційного аналізу підтвердили зв'язок розвитку АГ з інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, абдомінальним ожирінням, високим рівнем тригліцеридів і сечової кислоти.

Положення про інсулінорезистентність як провідний патогенетичний чинник АГ при метаболічному синдромі є загальновідомим. На думку більшості дослідників, АГ належить до типових проявів метаболічних порушень у жінок із СПКЯ, до яких відносять також дисліпідемію, дисфібриноліз і ендотеліальну дисфункцію.

Як встановлено Н.А. Беляковим і співавт. [46], типовими для хворих із СПКЯ є гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія і гіпоальфахолестеринемія. За результатами кореляційного аналізу відмічена провідна роль в даних порушеннях підвищення рівня тригліцеридів. При цьому було встановлено, що високий рівень тригліцеридів у жінок із СПКЯ пов'язаний з наявністю у них інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, АГ і навіть гіперурикемії. Простежено також зворотний взаємозв'язок рівня тригліцеридів і ХС ЛПВЩ, що є характерним порушенням ліпідного профілю при метаболічному синдромі.

Згідно з результатами проведених досліджень, низький рівень ХС ЛПВЩ пов'язаний із збільшенням ступеня абдомінального ожиріння, що можна вважати загальновідомим фактом. Даний тип розподілу жиру пов'язаний з інсулінорезистентністю і приводить до посиленого ліполізу в абдомінальній жировій тканині з подальшим надходженням в печінку підвищеної кількості вільних жирних кислот, що є субстратом для синтезу тригліцеридів [47].

При цьому необхідно взяти до уваги відоме положення про те, що формування абдомінального ожиріння зумовлене гіперкортизолемією і гіпертестостеронемією. Іншими словами, йдеться про патогенетичний зв'язок метаболічних порушень із вказаними гормональними порушеннями, що мають місце у хворих з ПКЯ.

Літературні дані, що стосуються дисліпідемії та інших чинників ризику серцево-судинної патології у хворих із СПКЯ, не однозначні щодо оцінки їх залежності від ожиріння, інсуліно-резистентності і вмісту в крові статевих гормонів. З одного боку, зміни ЛПНЩ і ЛПВЩ при СПКЯ пов'язані з ожирінням [48]. З іншого – у хворих із СПКЯ встановлено наявність дисліпідемії незалежно від маси тіла [49]. Переважання ліпопротеїдів нижчої щільності залежить від ступеня зниження синтезу білка, що зв'язує статеві гормони, яке при СПКЯ може бути викликано як інсулінорезистентністю, так і надлишком андрогенів [50].

Підвищення рівня інгібітора, активатора плазміногена-1 (ІАП-1), що циркулює в крові, вважається незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань, оскільки сприяє розвитку внутрішньосудинного тромбозу [51]. За даними D.A. Ehrmann et al., зниження рівня ІАП-1 спостерігається при підвищенні чутливості до інсуліну, що вказує на його зв'язок з інсулінорезистентністю [52]. Було відмічено також, що підвищення рівня ІАП-1 у жінок із СПКЯ зумовлене ожирінням [53].

Стан ендотелію у хворих із СПКЯ привертає увагу дослідників у зв'язку з відомою роллю ендотеліальної дисфункції в розвитку макросудинних захворювань. Відомо, що порушенням функції ендотелію супроводжуються дисліпідемія і гіперглікемія, а найбільшою мірою йому сприяє вісцеральне ожиріння, яке характеризується посиленням ліполізом і підвищеним вивільненням вільних жирних кислот. Це теоретичне положення знайшло практичне підтвердження в дослідженнях G. Paradisi і співавт., якими встановлена наявність у 50 % жінок із СПКЯ зниження ендотеліальної вазодилатації, а також виявлена пряма кореляція ендотеліальної дисфункції з інсулінорезистентністю і підвищеним рівнем вільного тестостерону [54].

Підвищений рівень ендотеліну-1, що є одним з маркерів ендотеліальної дисфункції, E. Diamanti-Kandarakis et al. виявили у худих і огрядних хворих із СПКЯ, а F. Orio et al. – при нормальній масі тіла [55, 56].

Ще одним чинником ризику розвитку атеросклерозу є гомоцистеїн, підвищений рівень якого у жінок із СПКЯ відмічений G. Loverro et al. [57]. В зв'язку з цим заслуговують уваги спостереження J. Vrbikova et al., у яких встановлено, що підвищенню рівня гомоцистеїну у хворих із СПКЯ сприяє метформін [58].

На думку J.S. Yudkin et al., ожиріння також вносить свій вклад в порушення функції ендотелію через підвищену секрецію жировою тканиною фактора некрозу пухлини- α та інтерлейкіну-6, які підсилюють експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [59].

Наведені дані свідчать про наявність у хворих із СПКЯ ендотеліальної дисфункції, що, однак, деякими дослідниками не підтверджується. Так, у хворих із СПКЯ K.J. Mather et al. не виявили ні ендотелійзалежної, ні ендотелійнезалежної вазодилатації, а також залежності судинної відповіді від ступеня інсулінорезистентності і від індексу вільних андрогенів [60]. Відсутність ендотеліальної дисфункції у хворих із СПКЯ можна пояснити протективною дією естрогену, що підтверджують дані про поліпшення ендотелійзалежної вазодилатації, спостережуваної на тлі замісної терапії естрогенами [61].

Виходячи з цього, можна припускати, що нестача естрогенів, яка є у хворих із СПКЯ, може вносити свій вклад в розвиток у них серцево-судинних захворювань. З даним припущенням узгоджуються спостереження Wenger N.K. et al., у яких відмічено, що естрогени знижують циркулюючий рівень і накопичення ЛПНЩ в стінці артерій, сприяють підвищенню рівня ЛПВЩ і простагліцину, вазодилатації, володіють ефектом антагоністів кальцію [62].

Як показує аналіз літературних публікацій, зв'язок розвитку серцево-судинних захворювань з гіперандрогенією у хворих із СПКЯ оцінюється неоднозначно. Існують роботи, що як підтверджують [63], так і спростовують [64] наявність такої залежності.

Великий інтерес викликають дослідження, в яких відмічені протилежні ефекти тестостерону і дегідроепіандростерону,

що синтезується переважно в корі надниркових залоз. Існує припущення, що цей гормон володіє здатністю покращувати чутливість до інсуліну і змінювати ліпідний спектр на користь неатерогенних ліпідів [65].

Ураження коронарних артерій розглядається як характерний для хворих із СПКЯ прояв метаболічних порушень, що підтверджуються результатами ангіографії [66] і електронно-променевої комп'ютерної томографії [67]. Проте, за висновком T.L. Loucks et al., формування у жінок полікістозної структури яєчників не приводить до зміни ліпідного профілю, рівня інсуліну і АТ, тобто чинників ризику серцево-судинної патології [68]. Як вважають автори, полікістоз яєчників є відображенням ендокринних порушень і не посилює ризик серцево-судинних захворювань.

Таким чином, представлені дані, що характеризують стан серцево-судинної системи у хворих із СПКЯ, достатньо суперечливі. Дане положення можна пояснити включенням в одну досліджувану групу хворих з різною клінічною симптоматикою і неоднорідних за характером гормональних порушень.

9.4. Полікістоз яєчників: синдром або один з проявів синдрому (метаболічного)?

Патогенетичною основою ПКЯ є хронічна ановуляція, зумовлена порушенням співвідношення гонадотропних гормонів – лютропіну (ЛГ) і фолітропіну (ФСГ), пов'язаним з надмірною секрецією андрогенів і подальшим їх перетворенням в естрогени [17]. При цьому за рахунок постійного надмірного надходження естрогенів з екстрагландулярних джерел згладжується циклічність викиду ЛГ і ФСГ. Таким чином, гіперестрогенія, що не піддається циклічним змінам, і зумовлює стан хронічної ановуляції, що самопідтримується, є первинною, а зміни в яєчниках, які відповідають їх полікістозу (недостатнє дозрівання фолікулів і прискорена їх атрезія) – це вторинні явища.

Жирова тканина є важливою ланкою в метаболізмі статевих стероїдів. Оскільки в її стромальних елементах відбувається ароматизація андрогенів, зокрема перетворення тестостерону і андростендіону в естрадіол і естрон, надлишок жирової тканини є додатковим джерелом гіперестрогенії.

Поняття «полікістоз яєчників» або «полікістозні яєчники» відображають збільшення їх об'єму за рахунок великої кількості атретичних фолікулів. При цьому розміри яєчників значною мірою залежать від розростання різних елементів сполучної тканини, з чим пов'язано широке вживання терміну «склерокістоз яєчників».

Термін «СПКЯ» є збірним, таким, що включає різні за етіологією, клінічною симптоматикою і характером гормональних порушень захворювання, що супроводжуються морфологічними змінами в яєчниках, відповідними їх кістозній дегенерації.

Це знайшло відображення в класифікаціях ПКЯ, одна з яких (найбільш загальноприйнята) передбачає виділення 3 його форм [12, 69]. Типова форма ПКЯ, що певною мірою відповідає синдрому Штейна-Левенталя в його первинному трактуванні, зумовлена переважно оваріальною гіперандрогенією. Дві інші (поєднана, на тлі яєчничової і наднирковозалозної гіперандрогенії, а також центральна або дієнцефальна, з вираженими порушеннями з боку гіпоталамо-гіпофізарної системи) відносять до вторинних форм ПКЯ.

Кажучи про надмірну масу тіла, слід зазначити, що ця ознака виявляється приблизно у половини хворих з первинним ПКЯ і належить до типових проявів дієнцефальної форми ПКЯ, що доповнюються неврологічними скаргами (головний біль, погана пам'ять, швидка стомлюваність, розлади сну та ін.) і симптоматикою гіперкортицизму. Остання представлена, разом з ожирінням, яскравими смугами розтягування (стриями) на грудях, животі і стегнах, а також АГ, гіперглікемією та ін.

Як відзначалось, вказана симптоматика складає основу поширеного захворювання, що має такі назви, як гіпоталамі-

чний синдром з обмінно-ендокринними порушеннями, нейроендокринна форма гіпоталамічного синдрому, нейрообмінний ендокринний синдром [70, 71, 72]. Ці назви об'єднують різні варіанти патології гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, які за своїми клінічними проявами і даними додаткових досліджень не вкладаються в межі самостійних ендокринних захворювань. Так, до гіпоталамічного синдрому відносять випадки з клінічними проявами гіперкортицизму, що не відповідають хворобі, або синдромам Іценка-Кушинга, а також гіперпролактинемічні стани, що не вкладаються в синдром персистуючої галактореї-аменореї.

Клінічний поліморфізм гіпоталамічного синдрому у жінок відображений в численних публікаціях. Це стосується і характеру ожиріння (андроїдне, гіноїдне, змішане), і статевого дозрівання (нормальне, прискорене, сповільнене), а також стану менструальної функції, фертильності, вираження клінічних ознак андрогенізації. Проте класифікація нейроендокринного гіпоталамічного синдрому передбачає лише виділення пубертатно-юнацького диспітуїтаризму, коли мова йде про хворих пубертатного віку, а також післяродового ожиріння і нейрообмінного ендокринного синдрому, не пов'язаного з вагітністю, у жінок репродуктивного віку.

Цілком зрозуміла умовність такого підходу, оскільки гіпоталамічний синдром дорослих – це результат більшості випадків ПЮД. Хоча загальновідомо, що патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи може бути зумовлена ураженням різних ланок центральної регуляції периферичних ендокринних залоз, диференціювання гіпоталамічного синдрому за нозологічним принципом не передбачене. Повною мірою це стосується до дієнцефальної форми ПКЯ. Так, розвиток ПКЯ може бути пов'язаний з надлишком наднирковозалозних андрогенів і порушенням метаболізму статевих стероїдів, зумовленими надмірною продукцією АКТГ і кортизолу, тобто гіперкортизолемією [17]. При цьому посилюється екстрагландулярне перетворення андрогенів на естрогени, чому неабиякою мірою сприяє ожиріння.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених гіпоталамічному синдрому, недостатньо вивченим залишається питання про частку участі в його походженні гіпоталамо-гіпофізарних і наднирковозалозних порушень. За загальноновизнаною думкою, головною ланкою розвитку гіперкортицизму при цій патології є ураження діенцефальної ділянки, що підтверджується як клінічною симптоматикою, так і підвищеними рівнями АКТГ крові.

Гіперпролактинемія, що є типовим проявом нейроендокринного гіпоталамічного синдрому, може бути самостійною причиною формування ПКЯ і ожиріння. Це положення можна вважати цілком обґрунтованим, якщо звернутися до метаболічних ефектів ПРЛ і обмінних порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією [73, 74]. ПРЛ стимулює вироблення $\Delta 5$ андрогенів у корі надниркових залоз, наслідком чого є підвищений вміст в крові дегідроепіандростерону. ПРЛ знижує синтез ТЕЗГ в печінці, що підвищує рівень циркулюючих в крові вільних андрогенів. До біологічних ефектів цього гормону належить також його здатність підвищувати функціональну активність β -клітин підшлункової залози і розвиток за рахунок цього, інсулінорезистентності і гіперінсулінемії. Таким чином, з гіперпролактинемією пов'язані ті метаболічні порушення, які служать патогенетичною основою формування хронічної ановуляції і розвитку ПКЯ. З цього випливає, що у однієї частини хворих з діенцефальною формою СПКЯ гіперпролактинемія є основним патогенетичним чинником морфофункціональних змін яєчників. У інших же хворих це може бути наслідком основного патологічного процесу, оскільки загальновідомо, що підвищення рівня ПРЛ в крові може бути пов'язане не тільки з первинною патологією гіпоталамо-гіпофізарної системи, але спостерігається при багатьох інших ендокринних захворюваннях, до яких належить і синдром Штейна-Левенталя (СШЛ). Звертає на себе увагу певна схожість клінічних проявів СШЛ і гіперпролактинемічних станів, що супроводжуються змінами в репродуктивній системі, які цілком обґрунтовано відносять до синдрому пер-

винного гіперпролактинемічного гіпогонадізму (СПГГ) [73]. Ця схожість виявляється не тільки в наявності ПКЯ і характері порушень менструального циклу і фертильності, але і в таких об'єктивних показниках, як надлишок маси тіла і гірсутизм. Проте найбільша схожість СШЛ і СПГГ визначається відсутністю виражених проявів гіперандрогенії й інших ознак ендокринної патології. Аналізуючи діагностичні помилки у хворих з гіперпролактинемічними станами, И.И. Дедов і Г.А. Мельниченко включили СШЛ в число тих захворювань, які часто діагностуються помилково [73], а Yen гіперпролактинемію відносить до станів, які імітують ПКЯ [17].

Найбільш відомою причиною гіперандрогенії наднирково-залозного походження є уроджена дисфункція кори надниркових залоз (УДКНЗ), зумовлена генетичними дефектами ферментів, необхідних для нормального стероїдогенезу. Порушення синтезу кортизолу, що розвивається при цьому, за принципом негативного зворотного зв'язку стимулює секрецію адrenокортикотропного гормону (АКТГ), що і служить причиною гіперпродукції андрогенів.

При гіпотиреозі через зниження рівня ТЕЗГ зростає швидкість метаболічного кліренсу тестостерону, прискорюється перетворення андростендіону на тестостерон і тестостерону – в естрадіол. При цьому за механізмом зворотного зв'язку відбувається неадекватна секреція гонадотропінів, що зумовлює хронічну ановуляцію [17].

До гіперандрогенії може привести порушення метаболізму андрогенів в периферичних тканинах [75]. Важливу роль в обміні андрогенів відіграє шкіра і печінка, де має місце перетворення андростендіону на тестостерон і утворення з тестостерону дигідротестостерону, що володіє найбільш вираженою андрогенною активністю. У хворих з надмірною масою тіла додатковими чинниками розвитку гіперандрогенії є зниження синтезу ТЕЗГ і інсулінорезистентність.

Представлені дані свідчать про те, що причини, з якими може бути пов'язане розвиток гіперандрогенії і ПКЯ, вельми різноманітні, що пояснює значний поліморфізм клінічних про-

явів СПКЯ. Вказане підтверджує існування тісного зв'язку складових елементів репродуктивної системи між собою і з іншими органами і системами. При цьому яєчникам відведена роль «біологічного годинника» або «індикатора» порушень гормонального гомеостазу. У міру прогресування цих порушень функціональні зміни в яєчниках супроводжуються їх анатомічною перебудовою, відповідною поняттю «полікістоз», що є своєрідним «маркером» неблагополуччя ендокринної системи в цілому.

Таким чином, можна вважати необгрунтованим об'єднанням в одне захворювання (СПКЯ) різних ендокринопатій з ожирінням, іншими ендокринно-обмінними порушеннями, що супроводжуються морфологічними і функціональними змінами. Хоча в своїх клінічних проявах ці захворювання багато в чому схожі, лікувальна тактика для кожного з них повинна бути строго диференційованою, оскільки ефект лікування визначається його патогенетичною обгрунтованістю.

Проте не можна не визнати факту існування клінічного варіанта ПКЯ, повністю відповідного синдрому Штейна-Левенталя в його первинному трактуванні, тобто представленого хворими з репродуктивними порушеннями за відсутності клінічних проявів тієї або іншої ендокринної патології.

Як відзначалося, нові підходи до трактування поняття «СПКЯ» і визначення критеріїв діагностики цього захворювання розроблені в Національному інституті здоров'я США [76, 77]. Згідно цим уявленням, які підтримує все більше дослідників, СПКЯ – це діагноз виключення: для його верифікації, окрім наявності гіперандрогенії і ановуляції, обов'язковою є відсутність самостійних ендокринних захворювань. В світлі вищевикладеного сучасного трактування терміну «СПКЯ» можна відзначити його відповідність клінічному симптомокомплексу, описаному 70 років тому гінекологами з Чикаго Штейном і Левенталем. Ця відповідність визначається як наявністю у хворих гіперандрогенії (гірсутизму), хронічної ановуляції (первинного безпліддя), так і відсутністю ознак самостійної ендокринної патології.

Незважаючи на зміни уявлень про СПКЯ, зберігаються серйозні проблеми, пов'язані з диференціюванням цього захворювання. На перший погляд, виключення самостійної ендокринної патології, передбачене в сучасному підході до діагностики СПКЯ, не становить особливих труднощів. Дійсно, клінічні прояви і принципи діагностики ендогенного гіперкортицизму, гіперпролактинемії та інших варіантів ендокринної патології загальновідомі і можуть бути доповнені сучасними гормональними та інструментальними дослідженнями. Проте це положення розповсюджується лише на органічні форми захворювань з маніфестною клінічною симптоматикою, що супроводжується, як правило, атрофією яєчників. Морфологічні зміни оваріальної тканини, відповідні полікістозу, розвиваються, як правило, при ендокринопатіях із стертими клінічними проявами, які не вкладаються в класичні варіанти, що істотно утруднює їх діагностику. Вельми важливим є те, що різні за патогенезом захворювання супроводжуються схожими з СШЛ репродуктивними порушеннями, гірсутизмом і іншими симптомами гіперандрогенії. При цьому виявляються також однонаправлені зміни гормональних показників, що стосується гіперпролактинемії, підвищеного рівня тестостерону і інших андрогенів, а також змін вмісту в крові жіночих статевих гормонів.

Визначення того, які нозологічні форми приховуються за діагнозом «СПКЯ», є завданням надзвичайної практичної значущості, оскільки цілком очевидно, що патогенетично обгрунтоване лікування може бути призначене пацієнтці зі встановленою конкретною нозологічною формою захворювання. Особливо актуальне виділення генетично детермінованих форм захворювань, рання діагностика яких може забезпечити проведення профілактичних заходів на етапах, які передують формуванню ПКЯ.

Судячи за численними літературними повідомленнями, спадкову схильність до СПКЯ можна вважати встановленим фактом.

У дослідженнях И.П. Кривич відмічено, що розвиток гіперандрогенії у 85 % дівчат-підлітків спадково детермінований,

причому успадковування патологічних ознак можливе як по батьківській, так і по материнській лінії [78]. Проведений генетичний аналіз різних форм гіперандрогенії дозволив авторам підтвердити мультифакторіальну природу даного синдрому з високою спадковістю, а також виділити групу хворих з хромосомними аномаліями, які за фенотипічних особливостями відрізняються від описаних раніше в літературі. При описі цієї групи відмічено, що, за даними пневмопельвіографії, стан яєчників різний – від різкої гіпоплазії до помірного збільшення і посилення щільності їх тіней. До характерних діагностичних ознак віднесені первинна аменорея, астеничний (або інфантильний, брахіскелія) тип статури, гіпоплазія молочних залоз і матки, різка гіпоплазія зовнішніх статевих органів, слабке вираження гірсутизму, а також розвиток статевого обволосіння за жіночим або змішаним типом.

На провідну роль спадкових чинників в генезі ПКЯ вказує Е.А. Кириллова. За результатами обстеження 80 хворих встановлено, що практично у всіх обстежених хворих захворювання є спадково зумовленим і генетично гетерогенним, з різними типами успадковування клінічних форм [79]. Відмічено II типи успадковування СПКЯ – автосомно-домінантний (у хворих з типовою формою захворювання) і автосомно-рецесивний (при поєднаній формі СПКЯ). Проведений порівняльний аналіз родовідних хворих з типовою і поєднаною формою СПКЯ серед родичів I-II ступенів спорідненості показав, що якщо при типовій формі порушення менструального циклу зустрічалися в 82,5 % родоводів, то при поєднаній ці порушення відмічені в 43 % родоводів. Разом з тим гірсутизм і інші прояви андрогенії при вказаних формах СПКЯ зустрічалися в 10 і 68,5 % відповідно.

На підставі отриманих даних зроблено висновок, що накопичення вказаних симптомів в родоводах можна вважати одним з діагностичних ознак при встановленні попереднього діагнозу. Відмічено також, що виникнення СПКЯ не пов'язане з хромосомними аномаліями, його причиною є моногенна автосомна мутація, що успадкована або виникла *de novo*.

Спадкова схильність до СПКЯ відмічена практично у всіх сучасних посібниках з ендокринології і гінекології, проте можна назвати лише один спадковий синдром, що супроводжується ПКЯ, який широко представлений в літературі. Мова йде про неklasичні форми уродженої дисфункції кори надниркових залоз, що раніше називалася адреногенітальним синдромом, частота зустрічальності якого серед гіперандрогенних станів, за літературними даними, складає від 31 до 60 % [80, 81].

Загальновідомо, що для наднирковозалозної форми СПКЯ, патогенетичною формою якої є вказана патологія, як ожиріння, так і порушення вуглеводного обміну не характерні. Проте звернення до даної патології на сторінках даного видання цілком логічне. Адже вже факт його існування, а тим більше велика поширеність серед хворих СПКЯ, суперечить думці про приналежність СПКЯ як самостійної нозологічної одиниці до метаболічного синдрому.

Абдомінальне ожиріння, а також такі компоненти метаболічного синдрому, як артеріальна гіпертензія і порушення вуглеводного обміну, є типовими ознаками ендокринно-обмінного гіпоталамічного синдрому, що розглядається як патогенетична основа діенцефальної форми ПКЯ. Не викликає сумнівів і факт спадкової схильності до цієї патології, що підтверджують численні дослідження. Проте до теперішнього часу не виділено тих фенотипових маркерів, виявлення яких забезпечує діагностику уроджених і спадкових варіантів гіпоталамічного синдрому, ускладнених формуванням ПКЯ.

Разом з тим звертають на себе увагу описані в літературі спадкові синдроми, що супроводжуються гіперкортицизмом, тобто які за характером гормональних порушень є потенційними щодо розвитку ПКЯ. До них слід віднести вузликову гіперплазію кори надниркових залоз.

Спостережуваний останніми роками великий інтерес до вивчення лептину знайшов відображення і в дослідженнях, присвячених СПКЯ. При цьому звертає на себе увагу надзвичайна суперечливість їх результатів, яку можна пояснити тим, що об'єктом досліджень як і раніше є СПКЯ як одне захворювання,

тобто гетерогенна група пацієнок з різними за патогенезом ендокринопатіями. Відмічений, зокрема, вищий рівень лептину в огрядних жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою відповідної маси тіла [82]. Іншими дослідженнями встановлена відсутність значущих відмінностей рівня лептину у жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою [83, 84]. Повідомлялося про наявність значущої позитивної кореляції рівня вільного тестостерону і лептину в крові [85], а також лептину з величинами відносин естрадіолу, естрону і загального тестостерону до глобуліну, що зв'язує статеві гормони [86]. Проте інші автори вказані кореляційні зв'язки не підтверджують [87, 88].

Суперечливі дані про взаємозалежність концентрацій лептину та інсуліну крові у жінок із СПКЯ. Разом з думкою про кореляцію рівня лептину, у жінок із СПКЯ з масою тіла [85, 86], відмічений негативний зв'язок рівня лептину крові і чутливості до інсуліну як у худих, так і у огрядних жінок із СПКЯ [89].

Підбиваючи підсумок вищевикладеного, слід зробити висновки про необхідність перегляду загальновідомого уявлення про СПКЯ як самостійне захворювання або єдину нозологічну форму (МКБ-10, 1998, т.1, ч.1, розділ E28.2).

Гетерогенність ендокринної патології, з якою пов'язане формування ПКЯ, визначає доцільність її розділу за нозологічним принципом, метою якого є адекватне вирішення питань лікувальної тактики.

Можна також відзначити практичну значущість виділення спадкових і уроджених варіантів ендокринопатій, що супроводжуються ПКЯ, що визначає перспективу проведення профілактичних заходів на етапах, які передують розвитку розгорнутої клінічної картини.

Ендокринні захворювання, перебіг яких ускладнюється формуванням ПКЯ, характеризуються великою схожістю гормональних порушень і клінічної симптоматики. Це служить основною перешкодою на шляху їх диференціювання, що може бути подолано за допомогою генетичного підходу – соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом.

Дане положення підтверджують представлені нижче результати використання вказаного методу.

9.5. Ендокринопатії, виділені серед хворих з полікістозом яєчників і ожирінням (власні дослідження)

У клініці Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України обстежено 349 хворих з ПКЯ віком 17-43 років. Найбільш типовими скаргами хворих були гірсутизм, порушення менструального циклу і фертильності.

Поряд із загальноприйнятими підходами до вивчення анамнестичних даних і об'єктивного статусу використано соматогенетичне дослідження з синдромологічним аналізом, принципи якого викладені в розділі 2 «Класифікації і диференціально-діагностичні аспекти ожиріння». Антропометричні дослідження включали оцінку росту, ІМТ і типу статури. Була також передбачена оцінка великого комплексу гормональних показників.

Результатом проведених досліджень стало виділення первинного ПКЯ, відповідного синдрому Штейна-Левенталя (СШЛ) в його первинному трактуванні, а також 7 варіантів ендокринопатій з вторинним полікістозом яєчників (ВПКЯ).

Докладна інформація про всі виділені симптомокомплекси викладена у ряді публікацій [90, 91, 92, 93, 94, 95]. Тут же в короткому викладі представлені лише ті їх варіанти, до типових клінічних проявів яких належить ожиріння.

9.5.1. Клініко-гормональні характеристики

«Ключовими» ознаками, виявленими у 102 хворих, стали надмірна маса тіла, неврологічна симптоматика, клінічні прояви гіперкортицизму, зокрема яскраві стрії, а також множинні малі аномалії розвитку (ММАР), що включають пігментні плями (рис. 9.1) й інші шкірні аномалії.

Деякі з МАРІ, що найчастіше зустрічаються, представлені на рисунках 9.2.-9.9.



Рис. 9.1. Пігментні плями шкіри.

За сукупністю клінічних ознак дана група хворих віднесе-на до симптомокомплексу гіперкортицизму з нейрокутане-альними проявами (СГКНКП). Виділено 2 варіанти СГКНКП: 54 хворих з генералізованою гіпермобільністю суглобів (СГКНКП-1) і 48 хворих з відсутністю цієї ознаки (СГКНКП-2). Генералізована гіпермобільність суглобів (ГГМС) у хворих з СГКНКП-1 представлена на рисунку 9.10.

Хворим з СГКНКП-1, поряд з ГГМС, властиве менше, ніж при СГКНКП-2, вираження гіперкортицизму (тонкі стрії рожевого кольору, транзиторий характер АГ) і гіперандрогенії



Рис. 9.2. Брахі- і клинодактилія.



Рис. 9.3. Сандалеподібні між 1-мі і 2-м пальцями ніг.

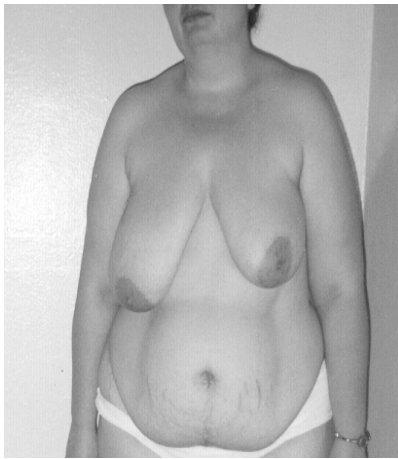


Рис. 9.4. Асиметрія молочних залоз.



Рис. 9.5. Аномальна довжина пальців ніг.



Рис. 9.6. Вальгусна установка гомілок.



Рис. 9.7. Надмірний розвиток нижньої щелепи.



Рис. 9.8. Вкорочення пальців ніг.



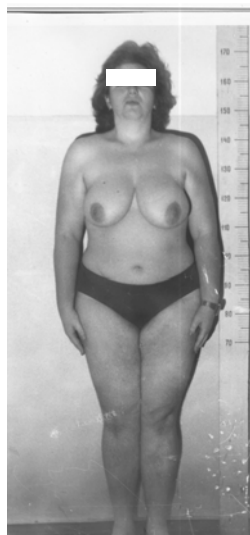
Рис. 9.9. Гіпертелоризм сосків молочних залоз.



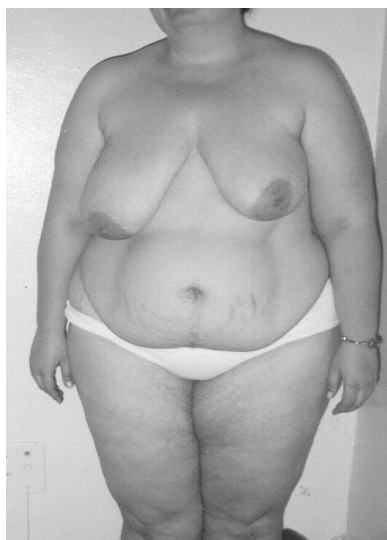
Рис. 9.10. Генералізована гіпермобільність суглобів у хворих з СГКНКП-1.

(незначний гірсутизм, без інших проявів шкірного вірилізму, відсутність гіпертрофії клітора). У всіх хворих цієї групи відмічені жіночі пропорції тіла (рис. 9.11).

Клінічні прояви гіперкортицизму у хворих з СГКНКП-2 представлені широкими яскравими стріями, наявністю на шкірі петехій, фолікуліту, висипу вугрів, а також стійким характером



а



б

Рис. 9.11. Ортогенічний (а) і сіднично-стегновий (б) типи ожиріння у хворих з СГКНЖП-1.

АГ, скошеністю сідниць і іншими елементами кушингоїдної диспластики. Всі пацієнтки мали андроїдні пропорції тіла (абдомінальне ожиріння), що представлено на рисунку 9.12.

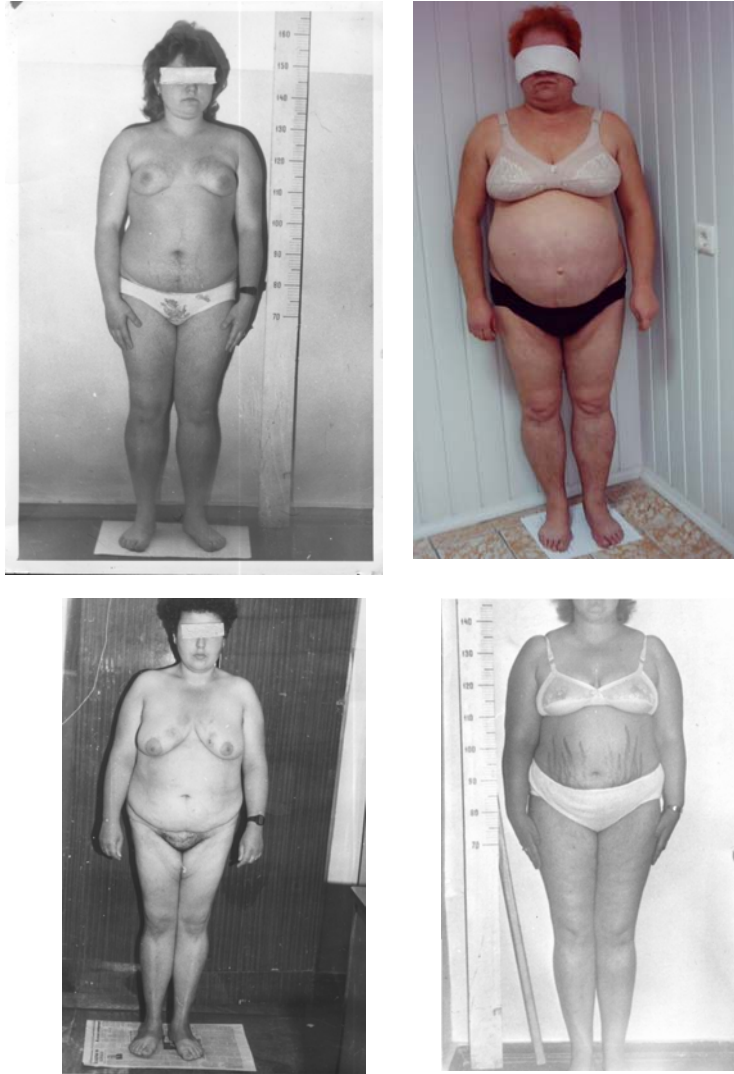


Рис. 9.12. Андроїдний тип ожиріння у хворих з СГКНКП-2.

У хворих з СГКНКП-1 і СГКНКП-2 відмічені як нормальні, так і підвищені рівні АКТГ крові, причому останні не корелюють з гіперкортизолемією. Це дозволяє припустити, що дані симптомокомплекси включають не тільки хворих з центральним (АКТГ-залежним) гіперкотицизмом, але і випадками з первинним (автономним) ураженням кори надниркових залоз. Дане припущення підтверджують неоднорідні (як позитивні, так і негативні) результати проб з дексаметазоном і кортикотропіном, а також виявлення негативного кореляційного зв'язку між позитивними результатами вказаних проб і нормальними рівнями АКТГ крові.

У спробі ототожнення СГКНКП з відомими синдромами, на що орієнтований синдромологічний аналіз, звернено увагу на синдром Карнея як різновид вузликової дисплазії кори надниркових залоз, який характеризується незалежним гіперкотицизмом у поєднанні з плямистою пігментацією шкіри [96].

Встановлено також, що СГКНКП має певну клінічну схожість з факоматозами (phakos – пляма), що виявляються ураженням нервової системи і шкіри, які належать до онкогенетичних синдромів, тобто до тих захворювань, при яких схильність до пухлин збільшена в десятки і навіть в сотні разів [97].

До симптомокомплексу, подібного синдрому Морганьї-Мореля-Стюарта (СММС), віднесено 27 хворих, у яких виявлені гірсутизм, ожиріння, лобовий гіперостоз і ММАР без визначеної їх топологічної належності, а також ендогенний гіперкотицизм, особливістю якого є відсутність яскравих стрий.

До фенотипічних особливостей хворих із СММС належить рихлість підшкірного жиру, так що при виражених формах ожиріння живіт звисає у вигляді «фартуха» (рис. 9.13). Приблизно у половини хворих тип ожиріння відповідає ортогенічному, у 1/3 стегново-сідничному, рідше зустрічається абдомінальний його характер. У половині випадків СММС відмічений «незвичайний» характер гірсутизму з переважним обволосінням обличчя.

Нейроендокринний гіпоталамічний синдром (НЕГС), виявлений у 28 хворих, характеризується клінічними ознаками

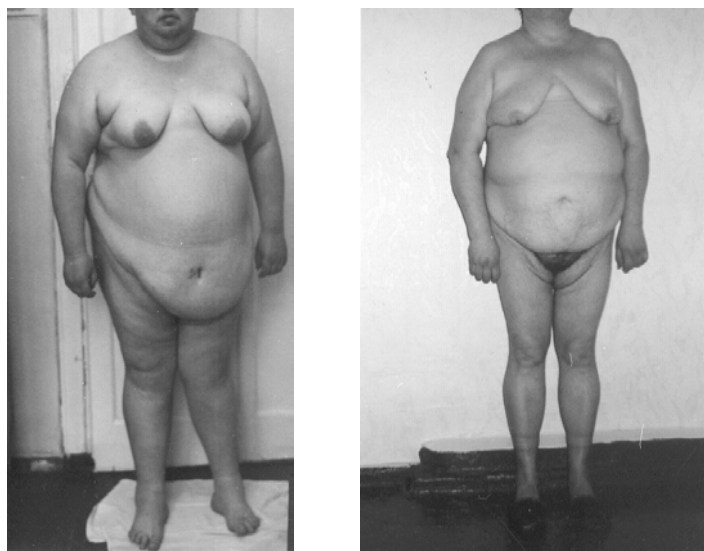


Рис. 9.13. Хворі із СММС.

гіперкортицизму за відсутності ММАР, зокрема пігментних плям шкіри, і ГГМС. Всім хворим властиве ожиріння, представлене абдомінальним і ортогінічним його типами (рис. 9.14).

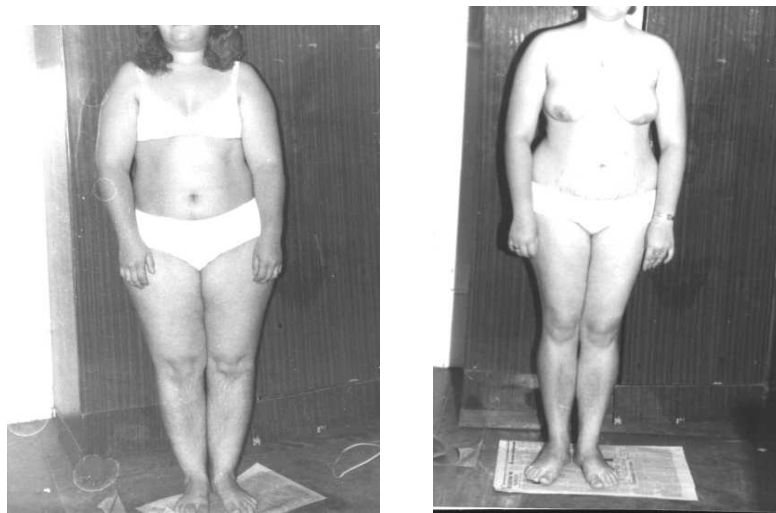


Рис. 9.14. Хворі з НЕГС.

Представлені симптомокомплекси є клінічними варіантами ендogenous гіперкортицизму, що підтверджується підвищеним вмістом кортизолу і 17-гідроксипрогестерону в крові, а також 17-оксикортикостероїдів в сечі. На відміну від СГКНКП-1 і СГКНКП-2, СММС і НЕГС представляють центральні, тобто АКТГ-залежні варіанти патології кори надниркових залоз, підтвердженням чого служать позитивні результати проб з кортикотропіном і дексаметазоном.

СГКНКП-1, СГКНКП-2 СММС віднесені до спадкових і уроджених ендокринопатій, оскільки для них характерна наявність ММАР, які розглядаються як фенотипічні маркери захворювань з генетичною детермінацією [98, 99].

Серед обстежених хворих з ПКЯ виділено 2 групи, в яких надлишок маси тіла, представлений передожирінням ІМТ = 25,0-29,9) і ожирінням 1-го ступеня (ІМТ = 30,0-34,9), спостерігався лише приблизно в половині випадків. При цьому були відсутні клінічні прояви гіперкортицизму, а також ММАР, зокрема пігментні плями шкіри і ГГМС.

Одним з таких варіантів ендокринопатій з вторинним ПКЯ є синдром первинного гіперпролактинемічного гіпогонадізму, до якого віднесено 40 хворих. До характерних його ознак належать значно виражене підвищення рівня пролактину крові і наявність трьох і більше клінічних симптомів, властивих класичному синдрому гіперпролактинемії: галактореї, менструальної дисфункції, безпліддя або невиношування вагітності, гірсутизму, гіпоплазії матки й інших проявів гіпоестрогенії. Жіночий тип статури (рис. 9.15), відмічений у всіх хворих, є відображенням властивої їм незначної гіперандрогенії.

Великою схожістю із СПГГ як в антропометричних показниках, так і інших фенотипічних особливостях, характеризуються 57 хворих, віднесених до синдрому Штейна-Левенталя (СШЛ). Основним об'єктивним клінічним проявом ендокринної патології у хворих цієї групи є гірсутизм, частіше нерізко виражений. У диференціюванні СПГГ і СШЛ переважну роль відіграє оцінка анамнестичних даних і характеру гормональних порушень.

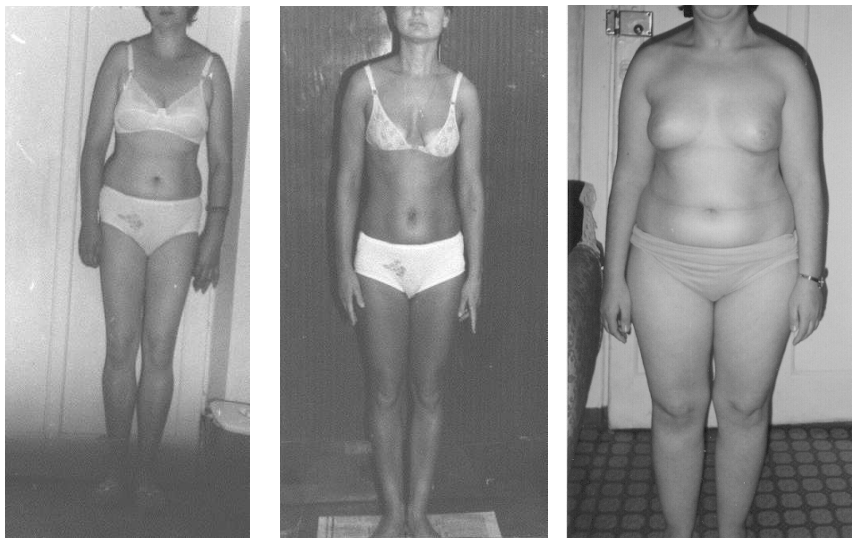


Рис. 9.15. Типи статури хворих із СПГГ.

79 хворих з симптомокомплексом сполучнотканинної дисплазії за наслідками гормональних досліджень віднесені до неklasичних форм уродженої дисфункції кори надниркових залоз. Для хворих цієї групи характерні нормальна маса тіла або її дефіцит.

Одиничні випадки зайвої маси тіла зареєстровані в групі з 16 хворих, віднесених до симптомокомплексу з недиференційованим дизрафічним статусом.

9.5.2. Оцінка з позицій належності до метаболічного синдрому

Відповідно до рекомендацій ANA (NHLBY Scientific Statement 2005) [100], до критеріїв метаболічного синдрому віднесені абдомінальне ожиріння, АГ і рівень глюкози крові натще, рівний або такий, що перевищує 5,6 ммоль/л ($ГН \geq 5,6$).

Встановлено, що вказані компоненти метаболічного синдрому з найбільшою частотою зустрічаються в тих групах, які

представлені хворими з ендogenousним гіперкортицизмом. У цих же групах, за даними ОТТГ, зареєстровані цукровий діабет і найбільша кількість випадків порушення толерантності до глюкози. За наслідками кореляційного аналізу встановлена патогенетична залежність абдомінального ожиріння, АГ і ГН $\geq 5,6$ від гіперкортизолемії, тоді як їх зв'язок з підвищеним вмістом в крові пролактину і тестостерону відсутні. Ці дані свідчать на користь домінуючої ролі гіперкортизолемії в розвитку вказаних компонентів метаболічного синдрому.

Відмічено також, що СШЛ і 2 варіанти вторинного ПКЯ (некласичні форми уродженої дисфункції кори надниркових залоз і синдром первинного гіперпролактинемічного гіпогонадізму), що представляють 50,4 % обстежених хворих, не можуть бути віднесені до метаболічного синдрому через відсутність абдомінального ожиріння і рідку зустрічальність інших його компонентів (АГ і ГН $\geq 5,6$). Підтвердженням даного положення служить також те, що в цих групах не зареєстровано поєднань АГ, ГН $\geq 5,6$ і абдомінального ожиріння, а прояви гіперкортицизму відсутні. Ці дані не відповідають уявленням про СПКЯ як варіант метаболічного синдрому і визначають необхідність диференційованого підходу до призначення інсуліносенситайзерів.

Рисунки 9.11.–9.13. ілюструють типи ожиріння, властиві хворим з гіперкортицизмом і вторинним ПКЯ. Як тут відмічено, гіноїдне ожиріння представлене двома варіантами: ортогінічним (ОТ/ОС = 0,80-0,85) і сіднично-стегновий для (ОТ/ОС <0,80). За наслідками проведених досліджень не встановлено наявності кореляційного зв'язку гіноїдного ожиріння як з гіперкортизолемією, так і підвищеними рівнями пролактину і тестостерону крові. Це може бути пояснено тим, що, як відомо, жіночий розподіл жирової тканини шляхом її зсуву з вісцеральних в підшкірні жирові депо забезпечуються переважно естрогенами [101].

При оцінці клініко-гормональних особливостей групи хворих з гіноїдним ожирінням, чисельність якої склала 32 % від кількості обстежених, звертають на себе увагу такі моменти.

У 34 % хворих цієї групи виявлена АГ, у 29 % – ГН $\geq 5,6$, причому вказані частоти зустрічальності цих компонентів метаболічного синдрому статистично перевищують такі групи, представленої хворими з відсутністю ожиріння. Відмічений також позитивний кореляційний зв'язок гіноїдного ожиріння з АГ, що є одним з критеріїв діагностики метаболічного синдрому. Крім того, у 50 % хворих з гіноїдним ожирінням має місце гіперкортизолемія, яка, як вище відмічено, позитивно корелює як з АГ, так і ГН $\geq 5,6$. До цього можна додати, що у хворих з гіноїдним ожирінням часто виявляються типові клінічні ознаки гіперкортицизму, якими є, зокрема, яскраві смуги розтягування на шкірі грудей, сідниць і живота (рис. 9.11, б).

Враховуючи вищевикладене, можна припустити, що обстежена група хворих з гіноїдним ожирінням представляє своєрідний варіант метаболічного синдрому, фенотипічною особливістю якого є відсутність андроїдних пропорцій тіла. Іншими словами, не можна виключити того, що у хворих з ПКЯ до компонентів метаболічного синдрому належить не тільки абдомінальний (андроїдний), але і гіноїдний тип ожиріння, що не вкладається в загальноприйняті підходи до критеріїв діагностики цієї патології.

Це положення цілком узгоджується з даними А.В. Светлакова і співавт., що відзначили однотипні порушення метаболічного і гормонального статусу у пацієнток з андроїдним і гіноїдним типами ожиріння, які розрізняються лише в кількісному вираженні [102].

Слід зазначити, що сіднично-стегновий тип розподілу підшкірного жиру ще в 1973 році виділений Е.П. Тихоновой в особливу форму нейроендокринного (гіпоталамічного) ожиріння і означений як «диспластичне ожиріння за типом хвороби Баракер-Симонса» [103]. Не можна виключити того, що вказаний тип ожиріння відрізняється від інших його варіантів характером гормональних порушень, що вимагає подальших досліджень.

Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують припущення про те, що абдомінальний характер ожи-

ріння не є визначальним у вирішенні питання про причетність хворих, які страждають від ПКЯ, до метаболічного синдрому. При цьому можна вважати, що клінічні і гормональні показники, які підтверджують наявність надмірної продукції кортизолу, є найбільш значущими в плані діагностики і, отже, у виборі патогенетично обгрунтованого лікування.

9.5.3. Принципи консервативної терапії хворих з вторинним полікістозом яєчників і ожирінням

Результати проведених діагностичних досліджень визначили необхідність внесення корективів в загальноприйняті підходи до консервативного лікування хворих з вторинним ПКЯ. Як відмічено, хворі з ПКЯ і ендогенним гіперкортицизмом, яких загальноприйнято об'єднувати в діенцефальну форму СПКЯ, належать до різних за патогенезом і клінічними проявами варіантами ендокринопатій. З цього випливає, що для корекції властивих їм гормональних порушень необхідні диференційовані підходи.

З урахуванням того, що всім хворим з гіперкортицизмом властиве ожиріння, показана дієтотерапія, яку необхідно поєднувати з підвищенням рухової активності і вітамінотерапією (вітаміни А, В, С, Е).

Хворі вказаної категорії потребують комплексного лікування, адекватного клінічній формі патології, особливостям гормональних порушень і характеру екстрагенітальної патології. При цьому основним критерієм вибору засобів корекції гормональних порушень є належність гіперкортицизму до центральних (АКТГ-залежних) і наднирковозалозних (АКТГ-незалежних) його форм. Для СММС і НЕГС, тобто ендокринопатій з центральною формою гіперкортицизму, основними засобами корекції гіперкортизолемії є препарати, що пригнічують синтез АКТГ. З цією метою доцільне застосування антисеротонінових (перитолу), ГАМК-ергічних (вальпроату натрію) препаратів, агоністів дофамінових рецепторів (бромокриптину, абергіну та ін.). Хворим з АКТГ-

залежним гіперкортицизмом показані засоби, що поліпшують мікроциркуляцію, трофіку і обмін речовин в головному мозку: ноотропіл (пірацетам), амінокислоти (церебралізін, глютамінова кислота), препарати, які поліпшують мозковий кровообіг (кавінтон, цинаризин та ін.). Для усунення порушень внутрішньочерепної ліквородинаміки використовуються дегідратаційні засоби: глюконат кальцію, сірчаноокисла магнезія та ін.

У хворих з СГКНКП формування ендogenous гіперкортицизму може бути пов'язане як з надмірною продукцією АКТГ, так і незалежною патологією кори надниркових залоз. З урахуванням цього, у хворих з нормальним рівнем АКТГ і негативною реакцією на малу дексаметазонову пробу патогенетично обгрунтованим є призначення препаратів, які блокують наднирковозалозний стероїдогенез: аміноглютетиміду і кетоконазолу. У лікуванні препаратами, що пригнічують продукцію АКТГ, дана категорія хворих не має потреби. Аміноглютетимід (мамоміт, ориметен та ін.) відомий як протисудомний препарат. Кетоконазол (дермазол, нізорал та ін.) є похідним імідазолу і зазвичай використовується як протигрибковий засіб. Ці препарати пригнічують синтез гормонів кори надниркових залоз шляхом інгібування ізоферментів цитохрому Р-450, що беруть участь в стероїдогенезі. Їх призначення повинно бути строго дозованим, оскільки при передозуванні можливий розвиток наднирковозалозної недостатності. Аміноглютетимід використовують в добовій дозі 250-500 мг, кетоконазол – 300-400 мг (у дозах, менших, ніж при лікуванні хвороби або синдрому Іценка-Кушинга). Для попередження токсичного ураження печінки вказані препарати поєднують з гепатопротекторами.

Доцільність використання конкурентного альдостеронового антагоніста верошпірону у хворих з ПКЯ і гіперкортицизмом зумовлена його антиандрогенними ефектами, а також здатністю пригнічувати в корі надниркових залоз синтез кортизолу й інших стероїдів. Цей препарат показаний всім хворим з гіперкортицизмом і ПКЯ, проте необхідний індиві-

дуальній підхід до дозування препарату залежно від вираження гіперандрогенії і характеру менструальних порушень. Протипоказанням до призначення верошпірону є рясні менструації і схильність до метрорагій, оскільки цей препарат володіє естрогеноподібною дією за рахунок підвищення периферичної конверсії тестостерону в естрогени. У хворих з гіперкортицизмом верошпірон є препаратом патогенетичної дії, його призначення доцільне при всіх виділених симптомокомплексах. Найбільші дози (200 мг на добу) показані хворим з СГКНКП-2, а також із СММС і НЕГС, коли порушення менструального циклу за типом олігоменореї і аменореї поєднуються з андродним типом ожиріння, АГ, вираженим гірсутизмом і іншими проявами шкірного вірилізму (акне, жирна себорея та ін.).

Хворим з гіперкортицизмом властиві основні компоненти метаболічного синдрому (ожиріння, зниження толерантності до глюкози, АГ та ін.), зумовлені інсулінорезистентністю. Для нормалізації обмінних процесів в комплекс їх лікування доцільно включати інсуліносенситайзери, зокрема метформін і розиглітазон.

Характер гормональних порушень у хворих з виділеними симптомокомплексами необхідно враховувати при виборі естроген-гестагенних препаратів (комбінованих оральних контрацептивів), широко використовуваних у хворих з ПКЯ. Індивідуальні показання до того або іншого препарату визначаються спектром його фармакологічних ефектів, зокрема впливом на обмін андрогенів і синтез мінералокортикоїдів. Так, регулон і новінет, які мають антиандрогенну дію, показані хворим з вираженою гіперандрогенією. При незначному гірсутизмі препаратами першої лінії є ліндинет-20 і ліндинет-30.

Наявність гіперкортицизму служить протипоказанням до широко використовуваних в гінекологічній практиці антиандрогенів (Андрокуру і Діане-35), що містять ципротерон-ацетат, оскільки ці препарати не відповідають вимогам метаболічної нейтральності. З метою отримання антиандрогенного

ефекту віддають перевагу застосуванню великих доз (150-200 мг) верошпірону. Препарат доцільно призначати в другу фазу менструального циклу. Антиандрогенним ефектом володіє також флутамід (нестероїдний препарат), який використовується в дозі 250 мг на день. Альтернативою Діане-35 у даної категорії хворих може служити використання недавно створених препаратів, що містять інноваційні прогестини з антиандрогенною активністю, – дієногест (контрацептив Жанин) і дроспіренон (контрацептив Ярина).

Виявлення пігментних плям і інших шкірних аномалій у поєднанні з неврологічною симптоматикою у хворих з СГКНКП, може свідчити на користь належності патології до стертих форм факоматозів, тобто онкогенетичних синдромів. З урахуванням цього, хворим з вказаними фенотипічними особливостями протипоказане призначення тканинних стимуляторів, а також використання променевої і фізіотерапевтичних процедур. Оскільки естроген також належить до біостимуляторів, використання комбінованих контрацептивів у хворих з СГКНКП повинно бути обмежено випадками з гіпоестрогенією. При цьому необхідний динамічний контроль вмісту в крові естрадіолу. У таких пацієток переважно використовуються препарати з найменшим вмістом етинілестрадіолу (новінет і лідинет-20).

Викладені принципи диференційованих підходів до лікування хворих з гіперкортицизмом і ПКЯ в узагальненому вигляді представлені в таблиці 9.1.

Патогенетично обґрунтованим методом лікування хворих із СПГГ є приймання дофамінергічних препаратів.

Діагностика генетично детермінованих варіантів ендокринопатій з ПКЯ, до яких відносять 2 форми СГКНКП, неklasичні форми уродженої дисфункції кори надниркових залоз, СММС і симптомокомплекс з недиференційованим дизрафічним статусом, основана на виявленні специфічних фенотипічних маркерів, що забезпечує ранню діагностику цих захворювань. Це визначає можливість проведення профілактичних і лікувальних заходів на етапах, що передують формуванню ПКЯ.

Таблиця 9.1

**Диференційований підхід до медикаментозної терапії хворих
ендогенним гіперкортицизмом, що супроводжується ПКЯ**

Препарат (фармакологічна група)	Клінічні варіанти ендокринопатій			
	СГКНКП-1	СГКНКП-2	СММС	НЕГС
Інгібітори надниркового стероїдогенезу	+	+	± ^{а)}	± ^{а)}
Препарати, які пригнічують продукцію АКТГ	± ^{б)}	± ^{б)}	+	+
Препарати, які нормалізують трофічні процеси в центральній нервовій системі	± ^{в)}	± ^{в)}	+	+
Верошпірон	± ^{г)}	+	± ^{г)}	+
Інсуліносенситайзери	+	+	+	+
Гіпотензивні засоби	± ^{д)}	± ^{д)}	± ^{д)}	± ^{д)}
Вітаміни	+	+	+	+
Фізіопроцедури	-	-	+	+
Оральні контрацептиви:				
<i>Новінет</i>	± ^{е)}	± ^{е)}	± ^{е)}	± ^{е)}
<i>Регулон</i>	-	-	± ^{е)}	± ^{е)}
<i>Ліндинет-20</i>	± ^{е)}	± ^{е)}	± ^{ж)}	± ^{ж)}
<i>Ліндинет-30</i>	-	-	± ^{ж)}	± ^{ж)}
<i>Жанін</i>	-	-	± ^{е)}	± ^{е)}
<i>Ярина</i>	-	-	+	+

Примітка: + – препарат показаний;

- – препарат не показаний;

± – обмежені показання до призначення препарату;

а) при недостатньому ефекті лікування препаратами, що пригнічують продукцію АКТГ;

б), в) у хворих з АКТГ-залежним гіперкортицизмом;

г) при вираженій андрогенізації, наявності внутрішньочерепної й артеріальної гіпертензії;

д) при артеріальній гіпертензії, що зберігається на тлі патогенетичної терапії;

е) за наявності гіпоестрогенії;

е) при вираженій андрогенізації;

ж) при незначній гіперандрогенії.

9.5.4. Опис випадків

1. Хвора Ш., 26 років. Скарги на надмірний ріст волосся, нерегулярні менструації, безпліддя, збільшення маси тіла. Росла і розвивалася нормально. Менархе з 14 років, до 25 років менструювала нормально. Заміжня з 22 років. Вагітність на-



Рис. 9.16. Хвора Ш.
Синдром первинного гіперпролактинемічного гіпогонадізму.

стала в 25-річному віці, закінчилася мимовільним абортom в терміні 6-8 тижнів, після чого настали затримки менструацій від 1 до 3 місяців.

При огляді: хвора середнього росту, надмірного живлення (ІМТ = 29,7), нерізно виражений гірсутизм, ортогенічний тип статури (рис. 9.16).

При натисканні на молочні залози виділяються краплі молозива. Шкірні покриви чисті, стрий немає. Рівень глюкози натще 5,9 ммоль/л. Глікемічна крива без відхилень від норми. Рівні АКТГ, кортизолу і тестостерону крові, а також 17 КС і 17 ОКС сечі в межах норми. Гіперпролактинемія в межах 30,0-75,0 нг/мл, після проби з церукалом спостерігалася збільшення рівня пролактину в 1,2 (через 1 год) і 1,1 раза (через 2 год), що підтверджує наявність у хворої органічного варіанта гіперпролактинемії.

На рентгенограмі черепа відхилень від норми не відмічено, розміри турецького сідла в межах норми. За наслідками УЗД підтверджено збільшення яєчників, нормальні розміри матки. За даними комп'ютерної томографії черепа, виявлена мікроаденома гіпофіза. Діагностований СПГГ, пов'язаний з мікропролактиновою, у зв'язку з чим рекомендоване приймання парлоделу в дозі 5 міліграм в день. Через п'ять місяців від початку приймання парлоделу на тлі нормального рівня ПРЛ крові настала вагітність, яка закінчилася народженням

здорового хлопчика. Годування дитини груддю було короткочасним через нестачу молока. Після пологів менструації протягом 11 місяців були відсутні, зберігалася лакторея.

Наведений типовий випадок СПГГ, зумовленого мікропролактиновою з позитивним ефектом лікування парлоделом. Звертає на себе увагу певна невідповідність між клінічною симптоматикою захворювання (епізодичний характер олігоменореї, відсутність гіоплазії матки, мізерна лакторея після пологів) і ступенем гіперпролактинемії (у 5-6 разів вищий за верхню межу норми).

2. Хвора К., 37 років. Скарги на головний біль, що з'явився ще в дитинстві, підвищення АТ, обволосіння обличчя і кінцівок, випадання волосся на голові, нерегулярні місячні. Народилася від третьої вагітності. Перша вагітність у матері закінчилася пологами, друга – мертвонародженням. Мати повна, страждає від ЦД, спостерігається з приводу вузлового зоба. У рідної сестри хворої ожиріння, ГХ, фіброміома матки. Дід по лінії матері помер від раку стравоходу. Син хворої схильний до повноти, часто відзначає головний біль, з дитинства спостерігається з приводу ГХ.

Менструації з 13 років, до 36 років були регулярними, потім настали їх затримки від 14 до 20 днів. Заміжня з 20 років. Перша вагітність (у 21 рік) перебігала з тяжким токсикозом, закінчилася народженням сина масою 1500 г. Дві вагітності (у 22 роки і 30 років) закінчилися медичними абортами, одна – мимовільним абортom (у 27 років). У віці 45 років у хворої діагностована злоякісна пухлина кінцевої фаланги 3 пальця лівої кисті, з приводу чого приймала променеву терапію. З 40-річного віку спостерігається з приводу вузлової форми зоба.

Зріст 155 см, маса тіла 78 кг, абдомінальний тип ожиріння (рис. 9.17).

Виражений гірсутизм, яскраві смуги розтягування на животі, бічних поверхнях стегон, «нечиста» шкіра обличчя і спини з безліччю дрібних темно-коричневих пігментних плям, обличчя гіперемоване. «Гусяча шкіра» на ділянках плечей, сідниць і стегон. Виражена мармуровість нижніх кінцівок.



Рис. 9.17. Хвора К. Симптомокомплекс гіперкортицизму з нейрокутанеальними проявами-2 (СГКНКП-2).

Гіпотелеризм очей, верхня діастема, високе піднебіння, брахідакталія п'ятих пальців кистей, сандалеподібні щілини. Гінекологом відмічені незначна лакторея, а також фіброматоз матки і збільшення яєчників, що підтверджено результатами УЗД.

Глюкоза крові і глюкозотолерантний тест в межах норми. Відмічений підвищений вміст в крові АКТГ, кортизолу, тестостерону при нормальних рівнях пролактину крові, 17 КС і 17 ОКС сечі. Проба з дексаметазоном негативна.

На рентгенограмі черепа виявлені ознаки внутрішньочерепної гіпертензії. За даними УЗД, обидві надниркові залози збільшені в розмірах.

За наслідками обстеження встановлений діагноз: гіпоталамічний синдром з обмінно-ендокринними порушеннями. Надалі, впродовж 12 років, хвора знаходилась під спостереженням ендокринолога, систематично проводила курси консервативної терапії (парлодол, перитол, верошпірон, цинаризин, вітаміни групи В, гіпотензивні препарати).

До 47 років (протягом 10 років) самопочуття хворої було задовільним, потім відмічена поява загальної слабості, наростання маси тіла, підвищення рівня АТ, з'явилися діабетичні скарги, зареєстровано стійке підвищення рівня глюкози крові натще, припинилися менструації. Відмічено підвищення рівня кортизолу крові, 17 ОКС і 17 КС сечі. За даними комп'ютерної томографії, в правій наднирковій залозі виявлена наявність округлого утвору. Встановлений діагноз: хвороба Іценка-Кушинга, з приводу чого проведена правостороння адреналектомія. Гістологічний висновок: вузликова гіперплазія кіркового шару надниркової залози.

Ефект операції виявився тимчасовим, оскільки вже через 11 місяців відмічений рецидив гіперкортицизму, підвищення рівня кортизолу крові, 17 ОКС сечі. Вміст в крові АКТГ залишався підвищеним, у зв'язку з чим проведено трансфероїдальне видалення аденоми гіпофіза (гістологічно – аденома гіпофіза перехідного типу). Позитивна динаміка стану хворого (зниження рівня АТ, поліпшення самопочуття) спостерігалася впродовж трьох місяців, потім відмічено наростання симптоматики гіперкортицизму, з приводу чого протягом двох місяців отримувала дермазол (кетоконазол) в дозі 400 мг на день. На тлі лікування вказаним препаратом відмічено не тільки значне поліпшення самопочуття хворої, але і зниження (до верхньої межі норми) рівня кортизолу крові, збліднення обличчя, нормалізацію рівня глікемії.

Описаний випадок представляє СГКНКП-2, який був розцінений як хвороба Іценка-Кушинга, пов'язана з гормональноактивною аденомою гіпофіза. Звертає на себе увагу обтяжений сімейний анамнез хворої як щодо ожиріння, ЦД і АГ, так і щодо схильності до розвитку пухлин. Онкогенетичну схильність підтверджує перенесена хворою злоякісна пухлина пальця кисті, наявність фіброміоми матки як у самої хворої, так і у її сестри, вузловий зоб у хворої й її матері, а також рак стравоходу як причина смерті діда хворої по лінії матері.

Клінічною особливістю описаного випадку є виявлення на шкірі хворої множинних пігментних плям, що у поєднанні з неврологічною симптоматикою вкладається в клінічну, властиву факоматозам, тобто спадковим захворюванням, що належать до онкогенетичних синдромів. Слід відзначити появу перших ознак захворювання (головний біль, надмірна маса тіла) з дитинства і торпідний його перебіг. Позитивний ефект лікування кетоконазолом цілком зіставний з результатами односторонньої адреналектомії, хоча остаточні висновки не можуть бути зроблені через короткий період приймання препарату. Спостереження за хворою триває.

3. Хвора Л., 24 років. Скарги на головний біль, загальну слабкість, збільшення маси тіла, нерегулярні менструації (затримки до 2 місяців).

У матері надмірна маса тіла, незначний гірсутизм, в анамнезі – 1 мимовільний і 1 медичний аборт. У неї асиметрія молочних залоз, на одній з них – великих розмірів пігментна пляма темно-коричневого кольору.

Старша сестра хворої з дитинства страждає від ожиріння, у неї на тілі багато родимок. Вона заміжня протягом 5 років, не вагітніє.

Надмірна маса тіла і головний біль у хворої Л. відзначаються з дитинства. Протягом останніх трьох років спостерігається у невропатолога у зв'язку з головним болем, що посилюються нападами і супроводжується підвищенням АТ, а також нерідко блюванням. Менструації з 11 років, до 17-річного віку регулярні, надалі епізодично спостерігаються їх затримки до двох місяців. Незаміжня. Зріст 171 см, маса тіла 106 кг, сіднично-стегновий тип ожиріння.

На латеральній поверхні правої молочної залози є пігментна пляма темно-коричневого кольору, округлої форми, 3 см в діаметрі (як у матері). В ділянці попереку – неправильної форми пляма червоно-фіолетового кольору, розміром 3x4 см. Нерізко виражений синофрис, широкі брови. Високе піднебіння, верхня діастема. Плоскостопість. Асиметрія молочних залоз. Надмірний ріст волосся на обличчі, животі і кінцівках. На бічних поверхнях стегон рожеві смуги розтягування. Генералізована гіпермобільність суглобів. Дифузний нетоксичний зоб I ступеня.

За даними гінекологічного огляду і УЗД малого таза – збільшення яєчників, гіпоплазія матки. На рентгенограмі черепа – ознаки внутрішньочерепної гіпертензії. Рівень глюкози крові натще і ОТТГ – без відхилень від норми, кортизол, пролактин і тестостерон в нормі.

Встановлений діагноз: діенцефальна форма склерокістозу яєчників, у зв'язку з чим проведена їх клиноподібна резекція.

Хвора оглянута через рік після операції. Скарги колишні, хоча відмічена нормалізація ритму місячних. На графіку ректальної температури – ановуляторний цикл. Гірсутизм стабільний. У статусі істотної динаміки не відмічено. Ожиріння з тенденцією до прогресування.

Аналізуючи фенотипічні особливості хворої Л., можна відзначити наявність ММАР, що включають генералізовану гіпермобільність суглобів і зміни шкіри уродженого характеру. Їх поєднання із сіднично-стегновим типом ожиріння, нерізко вираженими ознаками гіперкортицизму, неврологічною симптоматикою відповідає СГКНКП-1. Відмічений також обтяжений сімейний анамнез хворої, її фенотипічну схожість з матір'ю. Звертає на себе увагу відсутність ефекту проведеної операції – клиноподібної резекції яєчників.

4. Хвора К., 20 років. Скарги на загальну слабкість, головний біль, прогресуюче ожиріння, нерегулярні менструації, безпліддя.

Вважає себе хворою з дитинства, коли почалося збільшення маси тіла і з'явилися головний біль, а також непритомні стани. У 3-річному віці відмічена різко виражена слабкість в ногах, через що протягом року не могла ходити. У 18 років, на тлі психоемоційного навантаження (при підготовці до весілля), мала місце втрата свідомості протягом 40 хв, при цьому припущення про епілепсію не підтвердилося (обстежена в неврологічному стаціонарі).

Мати хворої і бабуся по лінії матері страждають від ожиріння. Єдина дитина в сім'ї.

Народилася в строк, в дитинстві часто хворіла. Менструації з 10,5 років, до 18 років (до заміжжя) були регулярними, рясними і тривалими. В останні 2 роки з'явилися затримки місячних від 2 тижнів до 3 місяців. Заміжня 2 роки, не вагітніє. Зріст 156 см, маса тіла 112 кг. Сіднично-стегновий тип відкладення підшкірного жиру.

Безліч рожевих смуг розтягування на животі, бічних поверхнях грудей, на задньобоккових поверхнях стегон. На шкірі спини – велика кількість дрібних пігментних плям типу вес-



Рис. 9.18. Хвора К.
(СГКНКП-1).

нянок. Незначний гірсутизм, синофрис, баштове піднебіння, гіпертелоризм сосків молочних залоз, брахідактилія 5-х пальців кистей, вальгусна установка гомілок, плоскостопість. Незважаючи на значне ожиріння, різко виражена генералізована гіпермобільність суглобів (рис. 9.18).

Транзиторний характер АГ. За висновком гінеколога, є полікістоз яєчників, гіпоплазія матки. Рентгенограма черепа без патології. Рівень кортизолу крові помірно підвищений, АКТГ, пролактин і тестостерон – в межах норми.

В описаному типовому випадку СГКНКП-1 генеалогічний аналіз не дає чіткого уявлення про спадкову природу захворювання, що, можливо, пов'язано з недостатньою інформованістю хворої про свій родовід. Проте наявність ММАР з боку різних органів і систем, а також ранній (з дитинства) розвиток симптоматики свідчать на користь уродженого характеру захворювання.

Звертає на себе увагу значне вираження неврологічних симптомів, що посилюються під впливом стресових чинників.

5. Хвора Т., вперше оглянута і обстежена в 42 роки, повторно – у віці 47 років. Появу надмірного росту волосся на обличчі відзначає з 20-річного віку. У 42 роки діагностовані ЦД II типу і ГХ. Надлишок маси тіла спостерігається з дитинства, з шкільного віку короткозорість.

Менархе з 17 років, до 27-річного віку менструації були із затримками на 3-4 місяці, потім мали місце епізоди тривалої їх відсутності (вторинна аменорея), причому їх відновлення було тимчасовим, тільки на тлі циклічної гормональної терапії. Проте з 42 років до моменту огляду (у 47 років) менструює регулярно, хоча гормональних препаратів хвора не отримує. Була заміжня з 24 до 35 років, вагітностей не було.



Рис. 9.19. Хвора Т. Симптомокомплекс, подібний до синдрому Морганьї-Мореля-Стюарта (СММС).

Первинне безпліддя пов'язували із СПКЯ, встановленим в 25-річному віці.

При огляді: зріст 158 см, маса тіла 108 кг. Андроїдний тип ожиріння з вираженою в'ялістю підшкірно-жирової клітковини (рис. 9.19).

Виражений гірсутизм на підборідді, верхній губі і щоках, у зв'язку з чим щодня голиться. На животі і кінцівках ріст волосся незначний. Живіт відвисає у вигляді фартуха, в'ялість шкіри в ділянці внутрішньої поверхні стегон. Асиметрія молочних залоз. Гіпермобільність пальців рук і хребта. Коротка шия, прирослі мочки вух, широкі брови, високе піднебіння. Пупкова грижа. Сандалоподібні щілини, вальгусна установка гомілок. Глікемія протягом дня 11,3-15,2 ммоль/л (на тлі

приймання 10 мг манінілу). Підвищений вміст в крові АКТГ і кортизолу. Збільшена екскреція з сечею 17 КС і 17 ОКС. Проба з дексаметазоном позитивна. На рентгенограмі черепа лобовий гіперостоз.

Клініко-гормональні особливості хворої Т. відповідають СММС.

До типових проявів захворювання віднесені триада, представлена ожирінням, гірсутизмом і лобовим гіперостозом, а також наявність ММАР, відсутність смуг розтягування, незважаючи на підвищення рівня кортизолу крові. Типові також ЦД і підвищення АТ. Вельми незвичайний характер менструальних порушень, зокрема значні затримки місячних протягом багатьох років, які потім змінилися регулярними місячними, що відбулося у віці 42 років.

Підвищений рівень АКТГ крові і позитивні результати проби з дексаметазоном підтверджують наявність у хворої гіперкортицизму центрального (АКТГ-залежного) походження.

Як показали проведені дослідження, клінічна симптоматика, властива хворим з первинним ПКЯ (СШЛ), зумовлена виключно гіперандрогенною дисфункцією яєчників, за відсутності гормональних порушень, пов'язаних з ураженням інших ендокринних залоз. Разом з тим у формуванні клінічних симптомокомплексів, що супроводжуються вторинним ПКЯ, основну роль відіграє те ендокринне захворювання, з яким пов'язаний розвиток гіперандрогенії і хронічної ановуляції. Тому можна вважати, що в даній ситуації термін «синдром полікістозних яєчників», який відображає патологію одного органа (яєчника), незаслужено зводиться в ранг окремого, самостійного захворювання.

Результати проведених досліджень становлять інтерес як для фахівців в ділянці гінекологічної ендокринології, так і для кардіологів. Як відмічено, приблизно у половини обстежених хворих з ПКЯ виявляються зміни, властиві метаболічному синдрому. З цього виходить, що частина хворих з ПКЯ потребує не тільки досліджень, загальноприйнятих для ендокринологів і гінекологів, але і тих, які мають кардіологічну спрямованість. З іншого боку, виявлення репродуктивних порушень у молодих жінок з ожирінням і кардіальною патологією може служити орієнтиром для діагностики тієї або іншої форми ендокринопатії і призначення адекватного лікування.

Фактично мова йде про доцільність комплексного підходу до обстеження хворих з ожирінням у поєднанні з кардіальною і гінекологічною патологією, що передбачає використання соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом. Такий підхід має особливу практичну значущість у зв'язку із зростаючою роллю сімейних лікарів в медичному обслуговуванні населення нашої країни.

Підсумком проведених досліджень стало виділення різних за патогенезом, фенотипічними особливостями, а також за характером гормональних і метаболічних порушень ендокринопатій з ПКЯ. Це доводить, що загальноприйнятий термін «СПКЯ» є збірним поняттям, яке об'єднує різні симптомокомплекси, що вимагають різного підходу до лікувальної тактики.

За аналогією із СПКЯ цілком логічним є висновок, що і метаболічний синдром вимагає диференціювання на окремі симптомокомплекси (синдроми), однотипні як фенотипічно, так і за показниками, що характеризують обмінні порушення. Цей висновок цілком відповідає критичній оцінці терміну «метаболічний синдром», даній Н.А. Беляковым і співавт. [46], які вважають його спірним як з наукової, так і зі смислової точок зору. На думку авторів, «...в рамках этого спорного термина объединено так много заболеваний, что, вполне естественно, возникают сомнения по поводу целесообразности его использования. Ситуация еще более осложняется при изучении обменных процессов у женщин, так как колебания гормонального фона на протяжении менструального цикла, во время беременности и при переходе к менопаузе влияют на различные виды обмена».

Свій науковий інтерес ми пов'язали з проблемою, обмеженою ПКЯ, проте наш приклад використання соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом підтверджує великі перспективи цього методу, що є новим для багатьох лікарів, зокрема кардіологів і ендокринологів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Серов В.Н., Кан Н.И. Ожирение и репродуктивное здоровье (обзор литературы) // Пробл. репрод. – 2004. – № 3. – С. 16-20.
2. Прилежная В.Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога // Акуш. и гин. – 2003. – № 5. – С. 59-61.
3. Светлаков А.В., Яманова М.В., Михалова Н.А. и др. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным и глютеофеморальным ожирением // Пробл. репрод. – 2001. – № 3. – С. 16-18.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология // М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 592 с.
5. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М., 2002. – 295 с.
6. Артымчук Н.В., Ушакова Г.А. Гипоталамический синдром и репродуктивное здоровье женщин // Акуш. и гин. – 1997. – № 4. – С. 3-6.
7. Кан Н.И., Каримова Д.Ф. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с различными формами ожирения // Акуш. и гин. – 2001. – № 5. – С. 35-38.

8. Серов В.Н., Кан Н.И. Клинико-патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом // Акуш. и гин. – 2004. – № 5. – С. 29-33.
9. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (обзор литературы) // Пробл. репрод. – 1999. – № 3. – С. 6-16.
10. Rajkhowa M., Glass M.R., Rutherford A.J. et al. Polycystic ovary syndrome: A risk factor for cardiovascular disease? // Brit. J. Obstet. and Gynacol. – 2000. – Vol. 107, № 1. – P. 11-18.
11. Кузнецова И.В., Коновалова В.Н. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников // Акуш. и гин. – 2004. – № 4. – С. 9-12.
12. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство. – 2002. – 165 с.
13. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 36-39.
14. Stein J.F., Lewenthal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 29. – P. 181-191.
15. Вихляева Е.М. О возможных путях разрешения дискуссионных аспектов проблемы синдрома склерокистозных яичников // Акуш. и гин. – 1981. – № 7. – С. 58-61.
16. Железнов Б.И. Спорные и неясные вопросы терминологии, морфологии, диагностики и лечения склерокистозных яичников // Акуш. и гин. – 1982. – № 2. – С. 10-16.
17. Репродуктивная эндокринология / Под ред. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. – М.: Медицина, 1998. – Т. 2. – 450 с.
18. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников (Современные подходы к диагностике и лечение бесплодия). – МЕД пресс-информ, 2005. – 207 с.
19. Чернуха Г.Е., Валуева Л.Г., Сметник В.П. Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репрод. – 2004. – № 1. – С. 19-24.
20. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Пробл. репрод. – 2005. – № 4. – С. 27-84.
21. Adcock C.I., Perry L.A., Lindsell D. A. et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes; association with poor glycaemic control and weight gain // Diab. Med. – 1994. – Vol. 1. – P. 465-470.
22. Nestler J. et al. Role obesity and insulin in development of anovulation // Ovulation induction. – 1994. – P. 103-113.

23. Mierow D., Yossepowich O., Rosler A. et al. Insulin resistance and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups // *Mum. reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 1951-1956.
24. Nestler J. E., Barlascini C.O., Matt D. W. Suppression of serum insulin by diazoxide reduced serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1989. – Vol. 68. – P. 1027.
25. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (Обзор литературы) // *Пробл. репрод.* – 1999. – № 3. – С. 6-16.
26. Ovalle F., Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type II diabetes mellitus // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77. – P. 1095-1105.
27. Azziz R. high level of androgens is a main feature of polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 323-331.
28. Barbieri R.L., Ryan K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, acantosis nigricans: a common features // *Am. J. Obstet gynecol.* – 1983. – Vol. 147. – P. 90-103.
29. Barbieri R.L., Smith S., Ryan K.J. The role of heperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism // *fertile. And Steril.* – 1988. – Vol. 50. – P. 197-210.
30. Nilsson C., Niklasson M., Eriksson E. et al. Imprinting of female offspring with testosterone results in insulin resistance and changes in body fat distribution at adult age in rats // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 74-78.
31. Morimoto S., Cerbon M.A., Alvarez-Alvarez A. et al. Inculin gene expression pattern in rat pancreas during the estrous cycle // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68. – P. 2979-2985.
32. Rosenfield R.L., Barnes R.B., Cara J.F. et al. Dysregulation of cytochrome P450c17- β as the cause of polycystic ovarian syndrome // *Fertil. Steril.* – 1990. – Vol. 53. – P. 785-790.
33. Mapes S., Corbin C.J., Tarantal A. et al. The primate zone reticular is defined by expression of cytochrome b5, 17 alpha-hydroxylase/17, 20-lyase cytochrome P450 (P450c17) and NADPH-cytochrome P450 reductase but not 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-4 isomerase (3 beta-HSD) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – № 9. – P. 3382-3385.
34. Ibanez L., Potan N., Charon et al. Heperinsulinemi, dislipidemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche // *Diabetologia.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1057-1063.
35. Nestler J. E., Jakubowicz D.J. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 activity and serum free testosterone after reduction of insulin

secretion in polycystic ovary syndrome // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 900-903.

36. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д. и др. Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Пробл. репрод.* – 2001. – № 3. – С. 8-11.

37. Сольский С.Я., Сольская Т.В. Применение Сиофора в комплексном лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2003. – № 4 (16). – С. 84-87.

38. Lehmann J.M., Moor L.B., Smith-Oliver T.A. et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 12953-12956.

39. Dunaif A., Scott D., Finegood D. et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improved metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 85. – P. 3299-3306.

40. Чернуха Г.Е., Шевцова В.Л., Ибрагимова Г.В. Пиоглитазон в лечении больных с синдромом поликистозных яичников // *Пробл. репрод.* – 2005. – № 1. – С. 38-42.

41. Дедов И.И., Пищулин А.А., Яровая И.С. и др. Опыт применения пiogлитазона (Актоса) в лечении синдрома поликистозных яичников // *Пробл. эндокр.* – 2005. – № 1. – С. 15-19.

42. Сотникова Е.И., Дуринян Э.Р., Назаренко Т.А. и др. Синдром поликистозных яичников: вопросы патогенеза // *Акуш. и гинекол.* – 1998. – № 1. – С. 36-40.

43. Манухин И.Б., Говоркян М.А., Кухаркина О.Б. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с синдромом поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 2. – С. 18-21.

44. Мишиева Н.Г. Влияние коррекции инсулинорезистентности на эффективность лечения бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.

45. Зыкова Т.А., Мельниченко Г.А., Стрелкова А.В. и др. Применение метформина при синдроме поликистозных яичников // *Пробл. эндокр.* – 2004. – № 1. – С. 34-40.

46. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др. Метаболический синдром у женщин. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.

47. Kelly D.E., Thaete F.L., Troost F. et al. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 278. – P. E941-E948.

48. Holte J., Bergh T., Berne C., Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to antropometric, endocrine and metabolic variables // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 1994. – Vol. 41. – P. 463-471.
49. Robinson S., Henderson A.D., Gelding S.V. et al. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 1996. – Vol. 44. – P. 277-284.
50. Dejiager S., Pichard C., Giral P. et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary endocrine compared to controls // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2001. – Vol. 54. – P. 455-462.
51. Sobel B.E. Altered fibrinolysis and platelet function in the development of vascular complications of diabetes // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* – 1996. – Vol. 3. – P. 355-360.
52. Ehrmann D.A., Sohneider D.J., Sobel B.E. et al. Troglitazine improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 2108-2116.
53. Atiomo W.U., Fo[R., Condon J.E. et al. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2000. – Vol. 52. – P. 487-492.
54. Paradisi G., Steinberg H.O., Hempfling A. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1410-1415.
55. Diamanti-Kandarakis E., Spina G., Konli C. et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effects of metformin therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4666-4673.
56. Orio F., Palomba S., Cascella T. et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4588-4593.
57. Loverro G., Lorusso F., Mei L. et al. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53. – P. 157-162.
58. Vrbikova J., Bicikova M., Tallova J. et al. Homocysteine and steroid levels in metformin treated women with polycystic ovary syndrome // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2002. – Vol. 110. – P. 74-76.
59. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 148. – P. 209-214.
60. Mather K. J., Verma S., Corenblum B. et al. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic

ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1851-1856.

61. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 936-941.

62. Wenger N.K., Speroff L., Packard B. Cardiovascular health and disease in women // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 247.

63. Elting M.W., Korsen T.J.M., Bezemer P.D. et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population // *Hum. Reprod.* – Vol. 16. – P. 556-560.

64. Toskano V., Bianchi P., Balducci R. et al. Lack of linear relationship between hyperinsulinaemia and hyperandrogenism // *Clin. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 36. – P. 197-202.

65. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – С. 415.

66. Birdsall M.A., Farquhar C.M., White H.D. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 32-35.

67. Christian R.C., Behrenbeck T., Fitzpatrick L.A. Clinical hyperandrogenism and body mass index predict coronary calcification in premenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Endocr. Soc. Abs.* – 2000. – P. 400.

68. Loucks T.L., Talbott E.O., Mc Hugh K.P. et al. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 547-552.

69. Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм / Под ред. М.С. Бирюковой. – М.: Знание, 1999. – 198 с.

70. Даржаев З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейроэндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики): Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 139 с.

71. Сутурина Л.В. Роль нарушений гормональной регуляции и липидного обмена в патогенезе гипоталамического ожирения у женщин репродуктивного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1995. – 149 с.

72. Кузнецова И.В., Стрижаков А.Н. Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников // *Акуш. и гин.* – 1996. – № 2. – С. 7-10.

73. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея. – М.: Медицина, 1985. – 254 с.

74. Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3 (15). – С. 71-76.

75. Гончаров Н.П. Андрогены (лекция) // Проблемы эндокринологии. – 1996. – № 4. – С. 28-31.

76. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 41-47.

77. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome (PCOS) // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1223-1236.

78. Кривич И.П. Характеристика клинического полиморфизма и генетической гетерогенности гиперандрогений у девочек-подростков (клинико-генетическое исследование): Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 1990. – 41 с.

79. Кириллова Е.А. Клинические и генетические аспекты нарушений репродуктивной системы женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 336 с.

80. Salinaz V.J., Audi P.L., Granaad J.M.L. et al. Defectos lt la esteroidogenesis adrenal en pacientes con hirsutismo // Med. Clin. – 1998. – Vol. 110. – С. 171-176.

81. Gonzales F. Heterogeneous adrenal dysfunction in PCOS // Fertil. Steril. – 1996. – Vol. 66. – P. 354-361.

82. Vicenati V., Gambineri A., Carlzoni F. et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels // Metab. Clin. Exper. – 1998. – Vol. 47. – P. 988-992.

83. Gannarely G., Holte J., Wide L. et al. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 103. – P. 535-541.

84. Maliqueo M., Perez-Bravo F., Calvillan M. et al. Relationship between leptin and insulin sensitivity in patients with polycystic ovary syndrome // Medicina Clinica. – 1999. – Vol. 113. – P. 526-530.

85. Rouru J. Anttila L., Koskinen P. et al. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 1697-1700.

86. Chapman I.M., Witferi G.A., Norman R.J. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters // Clin. Endocrinol. – 1997. – Vol. 46. – P. 175-181.

87. Brzeehffa P.R., Jakimuik A.J., Agarwal S.K. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 81. – P. 4166-4169.

88. Mantzoros C.S., Dunaif A., Flier J.S. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 1687-1691.
89. Micic D., Macut D., Popovic V. et al. Leptin levels and insulin sensitivity in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 315-320.
90. Попова С.С. Эндокринно-обменный гипоталамический синдром с гипермобильностью суставов // *Проблемы эндокринной патологии.* – 2005. – № 4. – С. 32-37.
91. Попова С.С. Наследственная и врожденная патология в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников // *Ультразвукова перинатальна діагностика.* – 2005. – № 20. – С. 55-58.
92. Попова С.С. Диэнцефальная (центральная) форма синдрома поликистозных яичников: новые подходы к диагностике // *Медицина сегодня и завтра.* – 2006. – № 1. – С. 88-89.
93. Попова С.С. Синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть I. Оценка клинических показателей // *Экспериментальна і клінічна медицина.* – 2006. – № 1. – С. 144-147.
94. Попова С.С. Новый подход до дифференціальної діагностики ендокринопатій, що супроводжуються ендегенним гіперкортицизмом і полікістозом яєчників // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2006. – № 2 (15). – С. 60-64.
95. Попова С.С., Микитюк М.Р. Ендокринопатії, що супроводжуються полікістозом яєчників: оцінка з позицій належності до метаболічного синдрому // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2006. – № 3 (16). – С. 39.
96. Carney Y.A., Gordon H., Carpenter P.C. et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine over activity // *Medicine.* – 1985. – Vol. 64. – № 4. – P. 270-283.
97. Гречанина Е.Я., Молодан Л.В. Клиника, генетика и ранняя диагностика факоматозов // *Проблемы клинической генетики (Под ред. Е.Я. Гречаниной).* – Харьков, 2003. – С. 4-44.
98. Генетический мониторинг множественных врожденных пороков развития: Методические рекомендации / Сост. Е.Я. Гречанина, Э.А. Песочина. – Харьков, 1992. – 19 с.
99. Синдромологический анализ в клинической генетике. Методические рекомендации / Сост. Е.Я. Гречанина, Э.А. Песочина, В.Н. Зеленый. – Харьков, 1992. – 15 с.
100. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and Management of the metabolic Syndrome // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2735-2752.

101. Мкртумян А.М., Чагай Н.Б. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 55-59.

102. Светлаков А.В., Яманова М.В., Махалова Н.А. и др. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным и глютеофemorальным ожирением // Проблемы репродукции. – 2001. – № 3. – С. 16-19.

103. Руководство по эндокринологии / Под ред. Б.В. Алешина, С.Г. Генеса, В.Г. Вогралика. – М.: Медицина, 1973. – 512 с.

Монографія
О.М. Біловол
О.М. Ковальова
С.С. Попова
О.Б. Тверетінов

ОЖИРІННЯ
В ПРАКТИЦІ КАРДІОЛОГА
ТА ЕНДОКРИНОЛОГА

Редагування і коректура	<i>Лариса Мельник</i>
Технічний редактор	<i>Світлана Демчишин</i>
Дизайн обкладинки	<i>Павло Кушик</i>
Комп'ютерна верстка	<i>Зоряна Яскілка</i>

Підп. до друку 05.01.2009. Формат 60×84/16. Гарн. Journal.
Друк офсет. Ум. др. арк. 36,04. Обл.-вид. арк. 28,97. Папір офсет. №1
Тираж 1000. Зам. № 13.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига"
Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига"
Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.